

El efecto de la infección por *Helicobacter pylori* sobre el sistema nervioso autónomo en los trastornos funcionales del tubo digestivo

The effect of Helicobacter pylori infection on autonomic nervous system activity in the pathogenesis on the function of upper digestive tract

Jacek Budzynski, Columnista Experto de SIIC


Lecturer, Department of Gastroenterology, Vascular Diseases and Internal Medicine, Nicolaus Copernicus University in Torun, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Polonia

Maria Klopocka, Department of Gastroenterology, Vascular Diseases and Internal Medicine, Nicolaus Copernicus University in Torun, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Polonia

Abstract

Helicobacter pylori infection role in stomach diseases is well documented, but its significance in the pathogenesis of esophageal diseases and extra-digestive tract disorders is still discussed. This paper is addressed to review some new information concerning H. pylori influence on autonomic nervous system (ANS) activity as a mechanism of indirect action on the digestive tract and circulation system. Effect of H. pylori on ANS may result from the direct neurotoxic effect, activation of inflammatory processes in nerves, microelements deficiency, as well as from stimulation induced by symptoms arising from digestive and circulatory systems. ANS imbalance in H. pylori infected patients may affect esophageal motility, quantity of gastric content refluxed into esophagus, gastric emptying, gastric juice acidity and mucosal blood flow. These disturbances evoke dyspepsia, heartburn and chest pain. The last needs a special attention, because of potential fatal outcome when misdiagnosed. Determination of chest pain source may be difficult, moreover it can be multifactorial. Both esophageal and cardiac disorders, as well as interrelationships between these organs, depending on common diseases risk factors, vagal reflexes, decreased pain threshold and adverse effects of drugs applied in angina pectoris therapy should be taken into consideration.

Key words: *Helicobacter pylori*, heart rate variability, autonomic nervous system, chest pain, digestive tract

 Artículo completo en inglés (full text), especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Resumen

El papel de la infección por *Helicobacter pylori* en las enfermedades gástricas está bien documentado, pero se debate aún su importancia en la patogenia de las enfermedades esofágicas y algunos trastornos fuera del tubo digestivo. Este artículo intenta revisar cierta información nueva relativa a la influencia de *H. pylori* sobre la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) como mecanismo de acción indirecta sobre el tubo digestivo y el sistema circulatorio. El efecto de *H. pylori* sobre el SNA puede ser el resultado de un efecto neurotóxico directo, la activación de procesos inflamatorios en los nervios, una deficiencia de microelementos y la estimulación inducida por los síntomas originados en los sistemas digestivo y circulatorio. El desequilibrio del SNA en los pacientes que presentan una infección por *H. pylori* puede afectar la motilidad esofágica, el grado del reflujo del contenido gástrico en el esófago, la evacuación gástrica, la acidez del jugo gástrico y el flujo sanguíneo de la mucosa. Estos trastornos provocan dispepsia, pirosis y dolor torácico. Este último requiere especial atención, debido a un resultado fatal potencial cuando el diagnóstico es erróneo. Puede ser difícil determinar el origen del dolor torácico, el que además puede ser multifactorial. Se deben tener en cuenta los trastornos esofágicos y cardíacos, así como las interrelaciones entre estos órganos, que dependen de los factores de riesgo en común para las enfermedades, reflejos vagales, una disminución del umbral para el dolor y los efectos adversos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la angina de pecho.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, variabilidad de la frecuencia cardíaca, sistema nervioso autónomo, dolor torácico, tracto digestivo

Introducción

Los trastornos funcionales, tanto provenientes del tubo digestivo superior como del inferior, representan un desafío diagnóstico y terapéutico frecuente en los pacientes con síntomas gastrointestinales. Los síntomas más frecuentes son dispepsia, pirosis, dolor torácico de causa no car-

díaca, sensación de "globo" y "síndrome de la boca ardiente". Estos síntomas son experimentados por el 15% al 20% de la población general en los países occidentales en el curso de un año,¹ pero su fisiopatología aún no está clara. Las explicaciones que se proponen con mayor frecuencia para los trastornos funcionales esofágicos y gástricos son: trastornos de la motilidad esofágica,^{2,3} evacuación gástrica tardía, deterioro de la acomodación gástrica al alimento ingerido, hipersecreción de ácido gástrico, hipersensibilidad a los estímulos esofágicos y gástricos e infección por *Helicobacter pylori*.¹ La mayoría de estos trastornos pueden ser provocados por una desregulación

Recepción: 28/7/2006 - Aprobación: 3/4/2007
Primera edición, www.siicsalud.com: 29/5/2007

Enviar correspondencia a: Jacek Budzynski, Department of Gastroenterology, Vascular Diseases and Internal Medicine, Nicolaus Copernicus University in Torun, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Ujejskiego 75 Street, 85-168, Bydgoszcz, Polonia. budz@cps.pl

del sistema nervioso autónomo (SNA) o del sistema nervioso central,¹ que influye sobre la actividad neuromuscular y en consecuencia puede producir dismotilidad e hiperalgesia.⁴

En un artículo reciente comunicamos que entre los individuos que tenían diagnóstico de dolor torácico atípico, aquellos infectados por *H. pylori* mostraban un aumento de la actividad del SNA.⁵ Nosotros confirmamos un efecto independiente de esta infección sobre la función del sistema nervioso parasimpático en el análisis multifactorial. Sobre la base de los datos clínicos y de la determinación del pH y la manometría esofágica de 24 horas sugerimos una relación negativa entre la infección por *H. pylori* y la sensibilidad del esófago al ácido, el número de reflujos gastroesofágicos y el tiempo transcurrido con un pH gástrico inferior a 4, así como relaciones positivas entre esta infección y la eficacia del peristaltismo esofágico, la amplitud y la duración de las contracciones esofágicas. De acuerdo con nuestro artículo, las conexiones tridireccionales que acabamos de mencionar entre colonización de la mucosa gástrica por *H. pylori*, actividad del SNA y trastornos de la función gástrica y esofágica pueden tener ciertas consecuencias clínicas.

En primer lugar, la sugerencia del papel patogénico de la infección por *H. pylori* en los trastornos funcionales del tubo digestivo, a través de un desequilibrio del SNA. En segundo lugar, como es bien conocido el papel del SNA en la regulación de la secreción de la saliva y el jugo gástrico, el flujo sanguíneo de la mucosa y la actividad de los procesos inflamatorios, también se puede sugerir que la infección por *H. pylori* puede producir cambios orgánicos como inflamación, erosiones y úlceras, no sólo a través de los efectos directos, citotóxicos y proinflamatorios bien conocidos, sino también a través de cambios en el equilibrio del SNA. En tercer lugar, la confirmación del efecto de *H. pylori* sobre la actividad del SNA puede posibilitar la explicación de algunas complicaciones extragástricas del reflujo gastroesofágico (RGE) que aún son controvertidas, sobre todo en el sistema circulatorio.

El objetivo de este artículo es resumir y explicar algunas consecuencias clínicas de nuestro trabajo anterior,⁵ en el contexto de la nueva información que ha aparecido en la bibliografía desde entonces.

***Helicobacter pylori* y desequilibrio del SNA**

Los cambios en la actividad del SNA inducidos por la infección por *H. pylori* pueden tener como mínimo dos consecuencias de importancia clínica. En primer lugar, el desequilibrio del SNA inducido por el microorganismo puede generar complicaciones gástricas y esofágicas extramucosas. Por otra parte, la neuropatía autónoma facilita la colonización de la mucosa gástrica y obstaculiza la erradicación de *H. pylori* debido al enlentecimiento de la evacuación gástrica y el efecto inmunosupresor de la hipersimpaticotonía relativa.⁶ En el estudio reciente de Gulcelik y col.,⁷ la prevalencia de *H. pylori* fue significativamente mayor en los pacientes con diabetes tipo 2 y neuropatía autónoma cardiovascular que en los pacientes sin esta complicación, pero no se observó ninguna relación entre la infección por *H. pylori* y otras complicaciones diabéticas frecuentes como nefropatía y retinopatía. Estos pacientes también presentan más síntomas dispépticos, que pueden representar alteraciones de la evacuación gástrica y la acomodación de la pared gástrica. Se sugirió que las anomalías del SNA, sobre todo la disfunción vagal eferente, eran importantes en los pacientes dispépticos.¹ Es probable que un aumento de la función vagal sea la

razón de los episodios de dolor torácico que se informan pocas veces durante el monitoreo de la función esofágica.⁵

La presencia de síntomas dispépticos se asocia a menudo con algunos síntomas psicossociales. Sin embargo, en nuestro estudio observamos que los alcohólicos que muestran depresión o alexitimia tienen valores más altos de los parámetros del RGE y una motilidad esofágica más eficaz, a pesar de mostrar valores similares en los parámetros del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, un nivel similar de metabolitos del óxido nítrico y una intensidad en el límite inferior de la infección por *H. pylori*.⁸ Esto indica que algunos otros factores fuera de la neuropatía autónoma pueden ser importantes para regular la función del tubo digestivo superior. Otros autores⁵ comunicaron la falta de relaciones entre el estado cognitivo y los parámetros del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Además, se demostró que la cicatrización de las úlceras sin recaídas luego de la erradicación de *H. pylori* mejoraba el estado cognitivo y conducía a la normalización de la ansiedad y el nerviosismo en los pacientes en quienes previamente se había documentado con frecuencia una enfermedad ulcerosa duodenal recurrente, lo que sugirió que los trastornos psiquiátricos mencionados eran una consecuencia y no una causa de esta enfermedad.⁹

Las relaciones entre la infección por *H. pylori* y la neuropatía diabética pueden explicarse a través de un efecto neurotóxico directo de las toxinas secretadas por el microorganismo,¹⁰ un efecto proinflamatorio sobre los nervios gástricos,⁴ la acción de citocinas, principalmente FNT- α , secretadas después de la estimulación bacteriana¹¹ y la inducción de atrofia de la mucosa gástrica y menor absorción de vitamina B₁₂.^{12,13}

Los resultados de las investigaciones que acabamos de mencionar sugirieron un efecto favorable de la erradicación de *H. pylori* sobre los síntomas dispépticos relacionados con la neuropatía autónoma (similares a una dismotilidad), pero la revisión reciente de este tema realizada por Tack y col.¹ mostró la importancia limitada de esta hipótesis. El análisis de los resultados del trabajo de Katoh y col.¹⁴ halló malos resultados con el tratamiento para *H. pylori* porque mostró que en los pacientes con úlceras duodenales la erradicación del microorganismo no modificaba la simpaticotonía y parasimpaticotonía nocturnas, probablemente responsables del aumento persistente de la secreción gástrica, la vasoconstricción de la mucosa gástrica y la recurrencia de las úlceras.^{15,16} Bercik y col. arribaron a la conclusión de que la infección por *H. pylori* en ratones inducía cambios funcionales y morfológicos en el circuito neural gástrico, que además son progresivos y dependientes de los linfocitos, y en algunos casos persistían después de la erradicación de *H. pylori*.⁴

SNA y dolor torácico

Como se mencionó antes, el desequilibrio funcional u orgánico (neuropatía) del SNA puede, entre otras cosas, modificar la función de los sistemas circulatorio y gastrointestinal. Esto puede manifestarse como pirosis, disfagia funcional, dolor torácico, arritmia. Se reconoció que las alteraciones de la actividad del SNA son el factor responsable de la manifestación clínica en los pacientes con úlcera péptica,^{15,17,18} en pacientes con sensibilidad al ácido y sin ella que presentan dolor torácico de origen no cardíaco,¹⁹ en pacientes con trastornos inespecíficos de la motilidad esofágica y dolor torácico de origen no cardíaco²⁰ y en pacientes con dispepsia funcional^{1,3} y síndrome del colon irritable.²² Por temor a las posibles consecuencias nocivas de un diagnóstico incorrecto se debe prestar

especial atención al dolor torácico. Nos gustaría señalar que la alteración de la función del SNA es un mecanismo patogénico importante de la aparición y la intensidad del dolor torácico, tanto de origen cardíaco como de origen no cardíaco. El papel del sistema nervioso en la patogenia del dolor torácico de origen cardíaco sugirió la variación circadiana de la presencia de síndromes coronarios agudos, confirmada en el estudio *European Survey on Circadian Variation of Angina Pectoris* (ESCVA).²³ La correlación entre desincronización del control parasimpático de la frecuencia cardíaca y la gravedad de la angina de pecho inestable confirma los resultados de la investigación reciente de D'Negri y col.²⁴ Kawano y Ogawa también analizaron el papel de la variación circadiana del SNA sobre el espasmo coronario.²⁵

Sigue siendo difícil dilucidar el mecanismo patogénico y el diagnóstico diferencial de los episodios de dolor torácico aun en los pacientes que presentan una arteriopatía coronaria comprobada. Se sabe que tanto el sistema circulatorio como el aparato digestivo pueden ser el origen del dolor torácico,³ pero las interrelaciones entre estos dos sistemas representan desafíos especiales. Los pacientes con arteriopatía coronaria muestran síntomas relacionados con el RGE más a menudo que la población general (46% al 80% comparado con 25% al 30%).²⁶⁻²⁹ Las conexiones entre estas dos enfermedades pueden explicarse por:

- los factores de riesgo en común (edad, obesidad, dieta hipergrasa, diabetes mellitus, tabaquismo),
- factores nerviosos y hormonales,
- el efecto adverso de los fármacos administrados para el tratamiento de la angina de pecho (nitratos, bloqueantes de los canales del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, que disminuyen el tono del esfínter esofágico inferior y malestar gastrointestinal producido por ácido acetilsalicílico³⁰).

Existen por lo menos tres mecanismos dependientes del sistema nervioso que están implicados en la patogenia de las interrelaciones entre arteriopatía coronaria y RGE:

- los reflejos vagales (reflejo esofagocardiaco),³¹
- las alteraciones del equilibrio global del SNA,
- los cambios en el umbral de percepción del dolor visceral.

El reflejo cardioesofágico conecta el RGE y la arteriopatía coronaria en el mecanismo del círculo vicioso. El reflujo gastroesofágico ácido por activación del reflejo vagal puede aumentar la resistencia coronaria y la hipoperfusión miocárdica³¹ y producir así un metabolismo anaerobio de los miocardiocitos. A través de este reflejo nervioso se produce la relajación del esfínter esofágico inferior, lo que facilita el reflujo del contenido gástrico en el esófago.³² Este efecto del reflujo del ácido gástrico en el esófago sobre la isquemia miocárdica a través de reflejos vagales fue confirmado en los estudios recientes realizados en pacientes con arteriopatía coronaria comprobada en el examen angiográfico.^{26,27} En una de nuestras últimas investigaciones, la terapia con el inhibidor de la bomba de protones rabeprazol mejoró significativamente el resultado de la ergometría en el 79% de los sujetos.²⁸ Se observó prolongación del tiempo medio de la ergometría y el tiempo de ejercicio, lo que condujo a una depresión máxima del intervalo ST y depresión delta del intervalo ST.

En otro de nuestros estudios, observamos en el análisis multifactorial que el agregado de los parámetros de los modelos de pehachimetría esofágica, exámenes endoscópico e histológico del tubo digestivo superior, ajustaba la ecuación de regresión en el método de regresión múltiple.³³ Estas variables también fueron factores independien-

tes en la determinación de la varianza de los parámetros de la ergometría, junto con los valores de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, como concentración plasmática de colesterol e hipertensión. Algunos artículos recientes también proporcionaron información acerca del efecto de la estimulación cardíaca sobre la función del tubo digestivo. Se señaló que la angioplastia coronaria puede inducir anomalías de la motilidad esofágica, probablemente a través de la activación del reflejo cardioesofágico.³⁴ Sin embargo, la necesidad de una interpretación cuidadosa de estos resultados surgió del trabajo de Johansson y col., quienes mostraron que el riesgo mayor de infarto de miocardio entre los pacientes con RGE (RR = 1.4) se limitaba a pocos días después de realizado el diagnóstico, lo que sugirió una interpretación incorrecta de los síntomas isquémicos prodrómicos en relación con el RGE.³⁴

El desequilibrio del SNA es un factor de riesgo conocido de muerte súbita de causa cardíaca, resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, taquicardia de reposo y postural, activación plaquetaria. También se sabe que el SNA regula el tono de las arterias coronarias,²⁵ la motilidad del esófago y el esfínter esofágico inferior (EEI).^{20,26,35} El desequilibrio del SNA puede disminuir el tono del EEI y aumentar la frecuencia de las relajaciones transitorias de dicho esfínter, principal factor patogénico del RGE. Por otra parte, la estimulación de reflejos nerviosos por el reflujo del contenido gástrico en el esófago y la reacción de estrés provocada por los síntomas en las personas susceptibles pueden inducir cambios en la actividad del SNA, tanto parasimpaticotónia^{26,35} como simpaticotónia.³⁶ Es obvio que las relaciones entre tubo digestivo y sistema nervioso son bidireccionales, lo que forma el eje encéfalo-intestino.³⁴

Una importancia similar muestra el tercer mecanismo de interdependencia entre esófago, corazón y SNA. Se relaciona con la influencia de la función del SNA sobre el umbral del dolor torácico inducido por el ácido.^{19,38} Por ejemplo, la angioplastia coronaria, además de dismotilidad gástrica, induce también hiperalgia esofágica, muy probablemente a través de reflejos nerviosos.³⁴

***Helicobacter pylori* y dolor torácico**

El dolor torácico de origen no cardíaco es un problema importante en la asistencia clínica. Menos del 50% de los pacientes derivados a departamentos de emergencia y los pacientes cardíacos ambulatorios tienen realmente una cardiopatía.³⁸ En los pacientes que tienen un diagnóstico de síndrome coronario agudo (con elevación del segmento ST o sin él), se confirman cambios ateroscleróticos no obstructivos de las arterias coronarias en la coronarioangiografía (irregularidades lumenales juzgadas visualmente < 50%) en el 10% al 25% de las mujeres y el 6% al 10% de los hombres.³⁹ A pesar de la exclusión de cambios importantes en las arterias coronarias, más de 2/3 de estos pacientes sufren síntomas recurrentes, siguen insatisfechos con el diagnóstico y el tratamiento³⁸ y sus problemas generan trastornos de angustia.⁴⁰ Por lo tanto, es muy importante hacer un diagnóstico correcto del origen del dolor, para explicar sus características y el riesgo relacionado, así como tranquilizar a los pacientes y sus familias.

Las causas más frecuentes de dolor torácico no cardíaco son el reflujo gastroesofágico y la dismotilidad esofágica. En años recientes se obtuvo nueva información sobre el tema de la infección por *H. pylori* en su patogenia. Se considera que esta infección es un factor que puede disminuir la acidez gástrica⁴ y mejorar el efecto de los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Después de la erradicación de *H. pylori* el pH intragástrico en el período posprandial fue

significativamente menor, mientras que el pH basal se mantuvo inalterado.⁴² Estos cambios se expresan especialmente en pacientes con el genotipo IL-1B proinflamatorio, que se asocia con un riesgo mayor de atrofia de la mucosa gástrica, menor acidez gástrica y, lamentablemente también, con un riesgo mayor de carcinoma gástrico.⁴³ Sin embargo, debemos destacar que la erradicación de *H. pylori* no aumenta la intensidad de los síntomas del RGE,⁴⁴ aunque puede atenuar el efecto de los IBP.

Se utiliza el tratamiento con IBP como herramienta diagnóstica para reconocer el RGE desde fines del siglo pasado.⁴⁵ Recientemente también se publicaron los resultados de ensayos aleatorizados cruzados a doble ciego controlados con placebo con el uso empírico de lansoprazol en triple dosis⁴⁶ y rabeprazol en doble dosis⁴⁷ en pacientes con dolor torácico de origen no cardíaco. Estas investigaciones estimaron que la prueba era muy sensible (75% a 85%) y específica (80% al 90%) para el diagnóstico del RGE en ese grupo de pacientes.⁴⁶ Lamentablemente, los autores no analizaron el efecto de la infección por *H. pylori* sobre los resultados obtenidos.

La segunda fuente de dolor torácico de origen esofágico son los trastornos de la motilidad. Tsai y col.¹ y Zerbib y col.⁴⁸ no hallaron ninguna diferencia en los patrones de la motilidad esofágica y las relajaciones transitorias del EEI entre los individuos con *H. pylori* positivo y negativo. Asimismo, Tanaka y col.⁴⁹ no observaron ningún cambio importante en la función gástrica y esofágica después de la erradicación de *H. pylori*, fuera del aumento de la acidez gástrica por la noche. Estos resultados, por oposición a los nuestros,⁵ sugirieron que *H. pylori* no producía dolor torácico relacionado con la motilidad esofágica, aunque inducía un proceso inflamatorio más activo en la mucosa esofágica.⁴⁸

Infección por *H. pylori* y sistema circulatorio

En nuestro estudio, estimamos la actividad del sistema nervioso autónomo con el uso del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Esto significa que se estudió el efecto real de la infección por *H. pylori* sobre la regulación del ritmo cardíaco. También se debaten las relaciones entre *H. pylori* y algunos otros factores infecciosos (*Chlamydia trachomatis*, citomegalovirus, virus herpes, infecciones periodontales) y la función del sistema circulatorio, sobre todo la aterosclerosis, los síndromes coronarios agudos y el accidente cerebrovascular. Distintas comunicaciones mostraron una influencia importante de los factores infecciosos, algunas indicaron que la infección puede ser un factor de riesgo, pero no independiente, y otras negaron la importancia de los microorganismos en la formación de placas ateroscleróticas.⁵⁰ Más aun, se postuló que la infección crónica de la mucosa gástrica por *H. pylori*, sobre todo cuando expresa proteínas CagA, podría ser un factor de riesgo independiente para el progreso de la

aterosclerosis a través de mecanismos directos e indirectos. Recientemente, algunos autores comunicaron el aislamiento de ADN de *H. pylori* de arterias coronarias ateroscleróticas humanas.^{51,52} Su presencia se asoció con infarto de miocardio y angina inestable previamente documentados, y la erradicación del microorganismo atenuó significativamente la reducción de la luz de las arterias coronarias en los pacientes con arteriopatía coronaria después de la angioplastia coronaria percutánea.⁵¹

La presencia de microorganismos en las lesiones ateroscleróticas puede estimular localmente los procesos inflamatorios, pero parece que la vía indirecta de acción de la infección por *H. pylori* también es importante. Se consideran los siguientes mecanismos: 1) un efecto de distintas sustancias tóxicas bacterianas y dependientes del huésped, que en personas con predisposición genética pueden activar procesos inflamatorios en la pared vascular y disfunción endotelial;⁵³ 2) la influencia sobre algunos factores de riesgo de aterosclerosis como: concentración de lípidos y proteína C-reactiva en plasma,⁵⁴ presión arterial,⁵⁵ concentración de homocisteína a través de cambios en el metabolismo del folato y la vitamina B₁₂,¹³ activación de plaquetas,⁵⁶ cambios en el equilibrio entre coagulación y fibrinólisis,⁵⁷ agravamiento de la resistencia a la insulina⁵⁸ y provocación de estrés oxidativo.⁵⁹ Todos los factores mencionados podrían afectar el flujo sanguíneo coronario y conducir a una cardiopatía isquémica sintomática. Sin embargo, debemos agregar que la reducción de la perfusión miocárdica puede surgir por muchos otros factores dependientes e independientes del endotelio que influyen en la presión arterial, el gasto cardíaco y los determinantes del tono macrovascular y microvascular, como presión aórtica y de la aurícula derecha, fuerzas compresivas miocárdicas, sustancias neurohumorales y metabolismo miocárdico. Algunos de estos mecanismos también pueden ser alterados por la infección por *H. pylori*, que puede favorecer, por ejemplo, la fibrilación auricular⁶⁰ y a través de la activación de procesos inmunológicos producir miocardiopatía y vasculitis.⁶¹ Más aun, cada alteración mencionada también es un factor posible que modifica la actividad del SNA.

En conclusión, la infección por *H. pylori*, principal factor patogénico de las enfermedades orgánicas del tubo digestivo superior, no sólo muestra efecto citotóxico y proinflamatorio, sino que también puede modificar la actividad del sistema nervioso autónomo, que regula la función del tubo digestivo, aumenta la lesión mucosa y modifica el umbral de sensibilidad a los síntomas. La afección del SNA por este microorganismo puede surgir de un efecto neurotóxico directo, la activación de procesos inflamatorios en los nervios, la deficiencia de microelementos y de la estimulación, lo que depende de la intensidad de los síntomas y alteraciones de la función de los órganos extra-digestivos.

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology* 127(4):1239-55, 2004.
2. Patti MG, Gorodner MV, Galvani C et al. Spectrum

- of esophageal motility disorders: implications for diagnosis and treatment. *Arch Surg* 140(5):442-8, 2005.
3. Bennett J. ABC of the upper gastrointestinal tract. Oesophagus: atypical chest pain and motility

- disorders. *BMJ* 323(7316):791-4, 2001.

4. Bercik P, De Giorgio R, Blennerhassett P, Verdu EF, Barbara G, Collins SM. Immune-mediated neural dysfunction in a murine model of chronic *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 123(4):1205-15, 2002.

5. Budzynski J, Klopocka M, Bujak R, Swiatkowski M, Pulkowski G, Sinkiewicz W. Autonomic nervous function in *Helicobacter pylori*-infected patients with atypical chest pain studied by analysis of heart rate variability. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16(5):451-7, 2004.
6. Vizi ES, Elenkov IJ. Nonsynaptic noradrenergic release in neuro-immune responses. *Acta Biol Hung* 53(1-2):229-244, 2002.
7. Gulcelik NE, Kaya E, Demirbas B et al. *Helicobacter pylori* prevalence in diabetic patients and its relationship with dyspepsia and autonomic neuropathy. *J Endocrinol Invest* 28(3):214-7, 2005.
8. Swiatkowski M, Budzynski J, Klopocka M, Ziolkowski M, Bujak R, Sinkiewicz W. Parameters of the functional and morphological status of the upper digestive tract in alcohol-dependent male patients with depression and alexithymia in the context of autonomic nervous system activity and nitric oxide plasma level. *Med Sci Monit* 10(2):CR68-74, 2004.
9. Wilhelmsen I, Berstad A. Reduced relapse rate in duodenal ulcer disease leads to normalization of psychological distress: twelve-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 39(8):717-21, 2004.
10. Rossetto O, De Bernard M, Pellizzari R et al. Bacterial toxins with intracellular protease activity. *Clin Chim Acta* 291(2):189-99, 2000.
11. Malave HA, Taylor AA, Nattama J, Deswal A, Mann DL. Circulating levels of tumor necrosis factor correlate with indexes of depressed heart rate variability: a study in patients with mild-to-moderate heart failure. *Chest* 123(3):716-24, 2003.
12. Yagci M, Yamac K, Acar K, Cingi E, Kitapci M, Haznedar R. Gastric emptying in patients with vitamin B(12) deficiency. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29(9):1125-7, 2002.
13. Kutluana U, Simsek I, Akarsu M, Kupelioglu A, Karasu S, Altekin E. Is there a possible relation between atrophic gastritis and premature atherosclerosis? *Helicobacter* 10(6):623-9, 2005.
14. Katoh K, Nomura M, Nakaya Y. et al. Autonomic nervous activity before and after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 16(Suppl 2):180-6, 2002.
15. Nada T, Nomura M, Iga A. et al. Autonomic nervous function in patients with peptic ulcer studied by spectral analysis of heart rate variability. *J Med* 32(5-6):333-47, 2001.
16. Nomura M, Yukinaka M, Miyajima H. et al. Is autonomic dysfunction a necessary condition for chronic peptic ulcer formation? *Aliment Pharmacol Ther* 14(Suppl 1):82-6, 2000.
17. Lucini D, Cerchiello M, Basilisco G. et al. Autonomic control of heart period in duodenal ulcer patients: insights from spectral analysis of heart rate variability. *Auton Neurosci* 84(3):122-129, 2000.
18. Yukinaka M, Nomura M, Saijyo T et al. Evaluation of autonomic nervous function in patients with essential hypertension complicated with peptic ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 15(1):40-44, 2000.
19. Tougas G, Spaziani R, Hollerbach S et al. Cardiac autonomic function and oesophageal acid sensitivity in patients with non-cardiac chest pain. *Gut* 49(5):706-12, 2001.
20. Pirtinecks A, Smith LF, Thorpe JA. Autonomic dysfunction in non-specific disorders of oesophageal motility. *Eur J Cardiothorac Surg* 17(2):101-5, 2000.
22. Tillisch K, Mayer EA, Labus JS, Stains J, Chang L, Naliboff BD. Sex specific alterations in autonomic function among patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 54(10):1396-401, 2005.
23. Willich SN, Kulig M, Muller-Nordhorn J. European survey on circadian variation of angina pectoris (ESCAVA) in treated patients. *Herz* 29(7):665-72, 2004.
24. D'Negri CE, Marelich L, Vigo D et al. Circadian periodicity of heart rate variability in hospitalized angor patients. *Clin Auton Res* 15(3):223-32, 2005.
25. Kawano H, Ogawa H. Endothelial function and coronary spastic angina. *Internal Medicine* 44(2):91-99, 2005.
26. Dobrzycki S, Baniukiewicz A, Korecki J et al. Does gastro-oesophageal reflux provoke the myocardial ischemia in patients with CAD? *Int J Cardiol* 104(1):67-72, 2005.
27. Dobrzycki S, Skrodzka D, Musial WJ et al. Relationship between gastroesophageal reflux disease and myocardial ischemia. Effect of reflux on temporary activity of autonomic nervous system. *Rocz Akad Med Białymst* 49:93-7, 2004.
28. Swiatkowski M, Budzynski J, Klopocka M, Pulkowski G, Suppan K, Fabisiak J, Morawski W, Majer M. Suppression of gastric acid production may improve the course of angina pectoris and the results of treadmill stress test in patients with coronary artery disease. *Med Sci Monit* 10(9):CR524-529, 2004.
29. Johansson S, Wallander MA, Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA. Is there any association between myocardial infarction, gastro-oesophageal reflux disease and acid-suppressing drugs? *Aliment Pharmacol Ther* 18(10):973-8, 2003.
30. Laheij RJ, Van Rossum LG, Jansen JB, Verheugt FW. Proton-pump inhibitor therapy for acetylsalicylic acid associated upper gastrointestinal symptoms: a randomized placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 18(1):109-15, 2003.
31. Chauhan A, Petch MC, Schofield PM. Cardio-oesophageal reflex in humans as a mechanism for 'linked angina'. *Eur Heart J* 17(3):407-413, 1996.
32. Caldwell MT, Byrne PJ, Marks P, Walsh TN, Hennessy TP. Bradykinin, coronary artery disease and gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 81(10):1462-4, 1994.
33. Budzynski J, Swiatkowski M, Klopocka M, Fabisiak J, Bujak R, Sinkiewicz W. Relationship between results of electrocardiographic exercise tests and intraoesophageal pH in men with atypical chest pain. *Pol Arch Med Wewn* 103:135-140, 2000.
34. Makk LJ, Leesar M, Joseph A, Prince CP, Wright RA. Cardioesophageal reflexes: an invasive human study. *Dig Dis Sci* 45(12):2451-4, 2000.
35. Lee YC, Wang HP, Lin LY. et al. Heart rate variability in patients with different manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Auton Neurosci* 116(1-2):39-45, 2004.
36. Chen CL, Orr WC. Autonomic responses to heartburn induced by esophageal acid infusion. *J Gastroenterol Hepatol* 19(8):922-6, 2004.
37. Bhatia V, Tandon RK. Stress and the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 20(3):332-9, 2005.
38. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmis AD. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of angular perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol* 15(1):72-7, 1990.
38. Bass C, Mayou R. ABC of psychological medicine. *Chest Pain BMJ* 325:588-591, 2002.
39. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with «normal» coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 293(4):477-84, 2005.
40. Katerndahl D. Panic & plaques: panic disorder & coronary artery disease in patients with chest pain. *J Am Board Fam Pract* 17(2):114-26, 2004.
41. Tsai SH, Chen CM, Chang CS, Chen GH. Effect of *Helicobacter pylori* infection on intragastric acidity in patients with reflux esophagitis. *J Gastroenterol* 39(9):821-6, 2004.
42. Giral A, Celikel CA, Ozdogan O, Tozun N, Ulusoy NB, Kalayci C. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on the anti-secretory efficacy of lansoprazole in gastroesophageal reflux disease patients. *J Gastroenterol Hepatol* 20(12):1886-91, 2005.
43. Ando T, El-Omar EM, Goto Y et al. IL-1 beta pro-inflammatory genotypes protect against gastro-oesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy. *Gut* 2005.
44. Delaney B, McColl K. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 22(Suppl 1):32-40, 2005.
45. Fass R. Empirical trials in treatment of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 18(1):20-6, 2000.
46. Bautista J, Fullerton H, Briseno M, Cui H, Fass R. The effect of an empirical trial of high-dose lansoprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain- a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Aliment Pharmacol Ther* 19(10):1123-30, 2004.
47. Dickman R, Emmons S, Cui H et al. The effect of a therapeutic trial of high-dose rabeprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Aliment Pharmacol Ther* 22(6):547-55, 2005.
48. Zerbib F, Bichele V, Leray V, Joubert M, Bruley des Varannes S, Galmiche JP. H. pylori and transient lower esophageal sphincter relaxations induced by gastric distension in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281(2):G350-6, 2001.
49. Tanaka I, Tatsumi Y, Kodama T et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal function. *J Gastroenterol Hepatol* 19(3):251-7, 2004.
50. Spence JD, Norris J. Infection, inflammation, and atherosclerosis. *Stroke* 34(2):333-4, 2003.
51. Kowalski M. *Helicobacter pylori* infection in coronary artery disease: influence of H. pylori eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of H. pylori specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. *J Physiol Pharmacol* 52(1 Suppl 1):3-31, 2001.
52. Kaplan M, Yavuz SS, Cinar B et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of carotid artery by polymerase chain reaction. *Int J Infect Dis* 2005.
53. Oshima T, Ozono R, Yano Y. et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects. *Am Coll Cardiol* 45(8):1219-22, 2005.
54. Kanbay M, Gur G, Yucel M, Yilmaz U, Boyacioglu S. Does eradication of *Helicobacter pylori* infection help normalize serum lipid and CRP levels? *Dig Dis Sci* 50(7):1228-31, 2005.
55. Migneco A, Ojetti V, Specchia L. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves blood pressure values in patients affected by hypertension. *Helicobacter* 8(6):585-9, 2003.
56. Cassar K, Bachoo P, Ford I, McGee M, Greaves M, Brittenden J. *Helicobacter pylori* seropositivity is associated with enhanced platelet activation in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 39(3):560-4, 2004.
57. Colucci M, Rossiello MR, Pentimone A et al. Changes in coagulation-fibrinolysis balance in blood mononuclear cells and in gastric mucosa from patients with *Helicobacter pylori* infection. *Thromb Res* 116(6):471-7, 2005.
58. Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M et al. The effect of *Helicobacter pylori* on insulin resistance. *Dig Dis Sci* 50(11):2090-3, 2005.
59. Kratnov AE, Pavlov ON. *Helicobacter pylori* infection and state of antioxidant protection in patients with the unstable course of ischemic disease. *Eksp Klin Gastroenterol* 5(4-9):145, 2004.
60. Montenero AS, Mollicelli N, Zumbo F. et al. *Helicobacter pylori* and atrial fibrillation: a possible pathogenic link. *Heart* 91(7):960-1, 2005.
61. Whittle BJ, Morschl E, Pozsar J, Moran AP, Laszlo F. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide provokes iNOS-mediated acute systemic microvascular inflammatory responses in rat cardiac, hepatic, renal and pulmonary tissues. *J Physiol Paris* 95(1-6):257-9, 2001.

Revisión actualizada sobre el virus de la hepatitis E

Update on information regarding hepatitis E virus




María Teresa Pérez Gracia, Columnista Experta de SIIC
Directora del Departamento de Atención Sanitaria, Salud Pública
y Sanidad Animal, Universidad CEU Cardenal Herrera, Moncada,
España

Abstract

Hepatitis E infection has been considered from its first description as a disease with an epidemiologic pattern related to the consumption of waste water and contaminated food, similarly to hepatitis A infection. Hepatitis E prevalence is higher in poor sanitary conditioned areas. The use of molecular techniques has contributed to obtain valuable information about the epidemiology of hepatitis E in developed countries. In these areas, hepatitis E virus infection shows a different pattern, and it has been linked to the contact with domestic animals, especially pigs. The role of hepatitis E in industrialized countries as a possible zoonosis implies a new and interesting approach of this disease. This review summarizes the current knowledge of the biology, structure and transmission of the virus as well as the diagnosis of the infection. Additionally, this review describes the current status of HE infection in areas with a low incidence of acute hepatitis E and the role of animals as potential reservoirs for HEV.

Key words: hepatitis E, hepatitis E virus, zoonosis, pigs, animal reservoir

 Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Introducción

La hepatitis E es una infección viral definida epidemiológicamente como de transmisión entérica, de forma similar a como ocurre con la hepatitis A. Este concepto se apoya en los estudios realizados en países donde esta enfermedad se desarrolla en forma de brotes epidémicos, a veces muy importantes, y se relaciona de forma sistemática con la existencia de condiciones higiénicas y sanitarias deficientes. Los países desarrollados parecían estar al margen de esta infección, con la excepción de los casos que, de forma esporádica, se describían en personas procedentes de regiones endémicas. Así, se consideraba como una de tantas enfermedades ligadas a la pobreza de países tropicales y subtropicales. La utilización combinada de técnicas serológicas y moleculares permitió comprobar una incidencia y prevalencia muy superiores a las previstas en los países desarrollados, encontrando su justificación en la existencia de un reservorio zoonótico entre los animales domésticos. De este modo se demostró la infección del ganado porcino y su relación con los casos en humanos. El motivo de esta revisión está fundamentado en describir

Resumen

La hepatitis E ha sido considerada desde su primera descripción como una enfermedad con un patrón epidemiológico vinculado con el consumo de agua y alimentos contaminados, de modo similar a la hepatitis A, y con una prevalencia superior en zonas geográficas con condiciones sociosanitarias deficientes. La introducción de técnicas moleculares aportó los datos necesarios para demostrar que en los países desarrollados la infección por el virus de la hepatitis E es frecuente, tiene carácter autóctono y un patrón epidemiológico distinto, asociada al contacto con animales domésticos, especialmente el cerdo. La consideración de la hepatitis E en los países desarrollados como una zoonosis supone un giro conceptual interesante que hace necesario revisar esta entidad clínica desde una perspectiva distinta de la que se venía utilizando. Esta revisión resume el conocimiento actual en la biología, la estructura y la transmisión del virus, así como el diagnóstico de la infección, y describe el estado actual en áreas con una incidencia baja de hepatitis aguda E y el papel de los animales como vectores potenciales del virus.

Palabras clave: hepatitis E, virus hepatitis E, zoonosis, reservorio animal, cerdos

nuevos avances en el conocimiento del virus y de la enfermedad que pueden tener una trascendencia notable desde el punto de vista epidemiológico y sanitario.

Partícula viral

El virus de la hepatitis E (VHE) es un virus con simetría icosaédrica, no envuelto y de aproximadamente 27-34 nm de diámetro.¹⁻⁵ La partícula viral tiene un coeficiente de sedimentación de 183S y una densidad de flotación de 1.29 g/ml. El genoma está constituido por ARN monocatenario de polaridad positiva con un tamaño de 7.2 Kb y con 3 regiones de lectura abierta (ORF)¹ (Figura 1). La ORF1 tiene un tamaño de 5 Kb (5 079 pb), está localizada en la región 5' y codifica la poliproteína no estructural (nsP) que incluye una metiltransferasa, una proteína similar a la papaína, una helicasa y una ARN-polimerasa dependiente de ARN. Además tiene unas regiones denominadas dominios X e Y, las cuales tienen una función desconocida has-

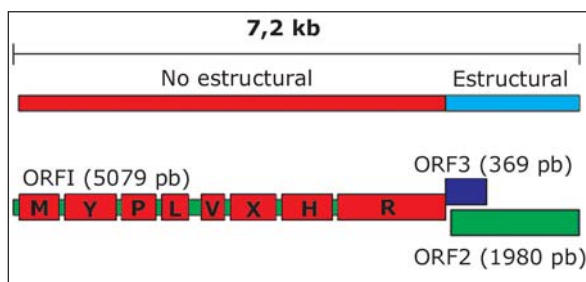


Figura 1. Genoma del virus de la hepatitis E (VHE).

Recepción: 10/5/2006 - Aprobación: 26/12/2006

Primera edición, www.siic.salud.com: 2/6/2007

Patrocinio: Este trabajo ha sido posible gracias a los proyectos financiados por la Generalitat Valenciana (GV05/132), la Escuela Valenciana para Estudios de la Salud (Conselleria de Sanidad, 053/2005) y la Universidad Cardenal Herrera CEU (PRUCH 04/8 y PRUCH 06/21).

Enviar correspondencia a: María Teresa Pérez Gracia. Departamento de Atención Sanitaria, Salud Pública y Sanidad Animal, Universidad CEU Cardenal Herrera. Seminario s/n, 46113, Moncada, Sevilla, España. teresa@uch.ceu.es

ta el momento. La ORF2, que se extiende desde el nucleótido 5147 hasta el 7127, presenta un tamaño de 2 kb (1 980 pb), está localizada en el extremo 3' y codifica la proteína mayor de la cápside viral, de 660 aminoácidos. Se localizaron puntos de glucosilación, aunque la función de la proteína glucosilada se desconoce.⁶ Finalmente, la ORF3 es la región más pequeña, con un tamaño de 369 pb, y está localizada entre los nucleótidos 5106 y 5475, donde se solapa con ORF1 y ORF2.⁷ Este fragmento codifica una fosfoproteína inmunogénica de 123 aminoácidos, asociada con el citoesqueleto celular, de función desconocida.⁸ Las tres ORF se expresan durante la infección viral ya que se encontraron anticuerpos contra ellas en humanos infectados y en animales infectados experimentalmente.^{5,9} El ARN también presenta dos regiones cortas que no se traducen (UTR) una en el extremo 5' y otra en el 3' de 26 y 68 nucleótidos, respectivamente.¹⁰

Clasificación y filogenia

En un principio, sobre la base de su similitud morfológica con el agente de Norwalk, se incluyó en la familia *Caliciviridae* como un género separado; sin embargo, los genomas de ambos virus son diferentes. El análisis de las regiones de la ARN helicasa (Hel), de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) y de otros virus ARN de polaridad positiva muestra que el VHE forma un grupo distinto filogenéticamente, más parecido al virus de la rubéola (familia *Togaviridae*) que a los miembros de la familia *Caliciviridae*. Más tarde se lo clasificó en una familia diferente, denominada *virus HEV-like*.^{11,12} Actualmente, según las últimas recomendaciones del Comité Internacional de Taxonomía Viral, el VHE se clasifica en una nueva familia denominada *Hepeviridae* y en el género *Hepevirus*.¹³

Aunque sólo se ha reconocido un serotipo, se observa una gran diversidad genética entre los diferentes aislamientos del VHE. Recientes publicaciones han propuesto varias clasificaciones en genotipos y subtipos de estos aislamientos.¹⁴ Se realizaron comparaciones filogenéticas y análisis de las secuencias nucleotídicas de las regiones estructurales y no estructurales y hasta la fecha se han propuesto varias clasificaciones,¹⁴⁻²¹ pero la más aceptada es aquella que clasifica el VHE en 4 genotipos diferentes.²² El genotipo 1 está representado por el prototipo aislado en Burma y las cepas relacionadas de Asia y África. El genotipo 2 incluye el prototipo "mexicano" y varias cepas aisladas en Nigeria y Chad. En el genotipo 3 se engloban cepas aisladas en Argentina, Australia, Canadá, Estados Unidos, Europa (Austria, España, Francia, Grecia, Holanda, Inglaterra) y Nueva Zelanda. El genotipo 4 está formado por cepas aisladas en China, India, Japón, Taiwán y Vietnam. Los casos de hepatitis E epidémica en Asia y África fueron producidos por el genotipo 1, y por el genotipo 2 en México, Namibia y Nigeria. Mientras que los casos aislados de hepatitis E descritos en Argentina, China, Estados Unidos, Europa y Japón pertenecen a los genotipos 3 y 4.^{14,16-18,23-28}

Según recientes estudios derivados de los análisis filogenéticos de diversos aislamientos del VHE, estos cuatro genotipos mayores estarían a su vez divididos en diferentes subtipos.²⁹ Así, el genotipo 1 se ha dividido en cinco subtipos, el genotipo 2 en dos subtipos, mientras que los genotipos 3 y 4 contendrían aislamientos con un amplio grado de diversidad y se dividen en diecisiete subtipos, respectivamente (Tabla 1). Los genotipos 1 y 2 se relacionan con todos los casos epidémicos, mientras que los genotipos 3 y 4 han sido aislados no sólo en humanos sino también en animales, por lo que se cree que tienen na-

Tabla 1. Genotipos del virus de la hepatitis E.

| Genotipo | Subtipo | Aislamientos de referencia |
|----------|---------|---|
| 1 | a | Burma, Pakistán, Vietnam, Nepal, India |
| | b | China, Bangladesh, Pakistán |
| | c | China, Japón, India, Kirguistán, Uzbekistán |
| | d | Argelia, Marruecos |
| | e | Namibia, Egipto, Sudán, Chad |
| 2 | a | México |
| | b | Nigeria, Chad |
| 3 | a | Estados Unidos, España, Japón, Corea, Holanda |
| | b | Japón |
| | c | Holanda |
| | d | Taiwán |
| | e | Grecia, Francia, España, Inglaterra, Japón |
| | f | España, Japón, Grecia, Holanda |
| | g | Kirguistán |
| | h | Italia, Nueva Zelanda |
| | i | Argentina, Austria |
| | j | Canadá, Australia, México |
| 4 | a | China, Taiwán |
| | b | China, Japón, Indonesia, Vietnam, Taiwán |
| | c | Japón, China |
| | d | China |
| | e | India |
| | f | Japón, Vietnam |
| | g | China |

turalidad zoonótica. Existen asimismo muchas más diferencias entre los subtipos que forman parte de los genotipos 3 y 4 (12.1%-19.8%) que entre los subtipos de los genotipos 1 y 2 (6.2%-13.45%).

Estas divergencias entre los genotipos pueden deberse a las diferentes vías de transmisión: los genotipos 1 y 2 producen hepatitis epidémicas como resultado de una eficiente vía de transmisión a través de la ruta fecal-oral, normalmente a través de agua contaminada o por alimentos.³⁰ Los patrones de transmisión similares pueden haber producido grados de divergencia genética parecidos. Sin embargo, los subtipos de los genotipos 3 y 4 del VHE se mantienen principalmente entre diversas especies animales y sólo ocasionalmente infectan al ser humano, normalmente debido a la ineficiente transmisión interespecies de estas variantes. Una posible explicación de esto sería la circulación del VHE desde hace tiempo en diferentes regiones geográficas y la independiente evolución del virus dependiendo de la especie que ha infectado. De hecho, los aislamientos clasificados dentro de los genotipos 3 y 4 son muy diversos y tienen distribuciones geográficas distintas.²⁹

Replicación y expresión del genoma

Se ha propuesto un modelo general de replicación y expresión génica del VHE basado en las similitudes y en la homología de secuencias con otros virus ARN de polaridad positiva perfectamente caracterizados.³¹ El proceso sería el siguiente: una vez que el virus penetra en la célula permisiva, el ARN viral se traduce en el citoplasma de las células infectadas produciendo la poliproteína no estructural (nsP) codificada por ORF1. Esta poliproteína contiene la replicasa viral que estaría implicada en la síntesis de in-

termediarios replicativos de polaridad negativa a partir de la cadena genómica positiva. Estos intermediarios, en analogía con los alphavirus, actúan como molde para la síntesis de copias adicionales de las cadenas genómicas así como de cadenas positivas subgenómicas. Esas cadenas subgenómicas de ARN-VHE pueden ser traducidas en proteínas estructurales en los estadios tardíos de la replicación viral. Las proteínas estructurales que forman la cápside engloban una copia del genoma viral para formar una partícula viral.

Epidemiología

La hepatitis E se ha considerado tradicionalmente, junto a la hepatitis A, como una de las hepatitis de transmisión fecal-oral a través del agua. Con este patrón epidemiológico se reconoce en los países en vías de desarrollo, donde puede ocasionar epidemias, a veces muy importantes, relacionadas con el consumo de agua contaminada. Sin embargo, el concepto de la enfermedad en los países templados y desarrollados está cambiando: de ser considerada como una patología importada de regiones endémicas, preferentemente por viajeros a estas regiones, se la define como una infección que tiene un reservorio animal y un nivel de incidencia mucho más elevado de lo que podría parecer por el número de casos sintomáticos.

La infección por el VHE es endémica en el centro y sudeste de Asia. Se produjeron varias epidemias de hepatitis E en Oriente medio, norte y oeste de África y en América del Norte (México).³² En el resto del mundo, la infección por el VHE se considera poco frecuente y se describe como restringida a personas que han viajado a zonas donde la enfermedad es endémica. Las epidemias de hepatitis E son de larga duración, afectan desde cientos a miles de personas y varían desde brotes agudos a epidemias prolongadas que pueden durar hasta más de un año.^{33,34} Durante estas epidemias, la proporción de población afectada varía entre un 1% y un 15%, son más frecuentes los casos entre los adultos (3%-30%) que entre los niños (0.25% al 10%).^{34,35} Estas cifras pueden indicar que los niños presentan con mayor frecuencia infecciones anictéricas, subclínicas o ambas. En cuanto al sexo, los varones están más frecuentemente afectados. Las epidemias descritas presentaron una alta proporción de mortalidad entre las embarazadas (alrededor del 25%).^{34,36}

La vía fecal-oral es el modelo predominante de transmisión de la infección epidémica por el VHE. La mayoría de las epidemias ocurridas se relacionaron con el consumo de aguas contaminadas con materia fecal.^{34,37,38} Frecuentemente las epidemias van precedidas de fuertes lluvias e inundaciones que contaminan las fuentes de agua para consumo.³⁷ Durante las epidemias de hepatitis E, la transmisión de persona a persona del VHE es poco frecuente.³⁹⁻⁴¹ De hecho, la proporción de casos de hepatitis E en miembros de una misma familia es del 0.7% al 2.2%, a diferencia de lo que ocurre con el VHA, que es del 50% al 75%. Incluso cuando se presentan múltiples casos entre miembros de una misma familia, casi siempre están relacionados con una fuente común de agua contaminada más que con la diseminación de persona a persona.^{34,37} Las diferencias en los patrones de transmisión del VHA y del VHE parecen estar relacionadas con los diferentes títulos virales en las heces de las personas infectadas y con el reservorio.⁴²

La hepatitis E esporádica se observa en países donde no se han producido epidemias.⁴³⁻⁴⁷ En estas regiones, la enfermedad representa alrededor del 1% de los casos informados de hepatitis viral aguda y se asocia con viajes a

zonas endémicas,⁴⁸ aunque cada vez son más frecuentes los casos que no tienen historia de viajes.⁴⁹⁻⁵⁶

Datos recientes sugieren que la hepatitis E es una zoonosis.^{57,58} En países industrializados, donde la hepatitis E no es endémica, se ha detectado una población con anticuerpos anti-VHE.^{54,59-62} Esto condujo a establecer la hipótesis de la existencia de uno o varios reservorios animales para el VHE.^{63,64} El aislamiento del virus de la hepatitis E en ganado porcino de Estados Unidos y su estrecha relación genética con otras cepas aisladas en humanos del mismo país^{65,66} permiten reforzar esta hipótesis. En España, nuestro equipo detectó⁶⁷⁻⁶⁹ el VHE tanto en heces como en suero del 23.6% de los cerdos estudiados hasta el momento (37 de 157). De las 21 granjas porcinas estudiadas, ocho (38.1%) mostraron algún animal con heces positivas para ARN-VHE. Atendiendo a la presencia del virus en la fosa de purines y en el bebedero, se detectó el VHE en 8 (50%) fosas de purines de las 16 granjas muestreadas y en un bebedero (6.25%).⁷⁰⁻⁷² El hallazgo de un 50% de las granjas estudiadas cuyas fosas de purines dieron positivo para el virus genera preocupación debido a la posible utilización de dichos purines como fertilizantes. Además, mediante la lixiviación por lluvias se podría producir la contaminación de acuíferos, pudiendo alcanzar, en último lugar a la población humana, con el consiguiente problema de salud pública que ello supone. Asimismo, realizamos el estudio de anticuerpos contra el VHE en 179 individuos que se clasificaron en dos grupos según el grado de exposición al ganado porcino. El grupo de expuestos estaba compuesto por 83 personas, entre las cuales se incluyeron veterinarios, controladores de granjas, profesores y estudiantes que habían tenido contacto con cerdos.⁷³⁻⁷⁵ El grupo de no expuestos estaba formado por 96 personas donantes voluntarias. De un total de 179 individuos que componen este estudio, se identificaron anti-VHE de tipo IgG en 15, lo que representa una prevalencia del 8.4%. Teniendo en cuenta el grado de exposición a los cerdos, los anti-VHE IgG fueron detectados en 11 individuos expuestos (13.3%) y en 4 del grupo de no expuestos (4.2%) ($p < 0.05$). En cuanto a los anti-VHE de tipo IgM no se detectaron en ningún individuo.

En este orden, también Pina y col.⁷⁶ realizaron la identificación genética de aislamientos del VHE en suero de pacientes y aguas residuales procedentes de mataderos, y encontraron un alto grado de homología en la secuencia nucleotídica entre ambas cepas.

Otros estudios detectaron anticuerpos contra el VHE en cerdos procedentes de países en vías de desarrollo como Nepal^{77,78} y Tailandia,⁷⁹ y en países industrializados como EE.UU.,⁶⁵ Canadá,²² Corea,²² Taiwán,⁸⁰ Australia⁸¹ y Nueva Zelanda.⁸² También se detectaron anticuerpos anti-VHE en otros animales como ratas,⁸³⁻⁸⁵ perros, ovejas, cabras y vacas.⁷⁸ Estos datos serológicos sugieren que ciertas especies animales están expuestas al VHE (o a un agente relacionado) aunque no se conozcan en profundidad los detalles epidemiológicos de la infección.

La explicación de la variabilidad genética detectada en el VHE puede deberse a que este virus sea de origen animal. Una hipótesis que se baraja es que los animales domésticos o de granja posean sus propias variantes de VHE genéticamente distintas siendo enzoóticas en cada una de las especies animales dentro de la misma zona geográfica. Ocasionalmente, estos VHE animales pueden infectar al hombre por contacto con animales infectados y causar casos esporádicos de hepatitis E aguda, ya que son virus que no están tan bien adaptados a la replicación en el hombre como las variantes endémicas o epidémicas. Si

esta hipótesis es correcta, las áreas geográficas y las especies animales a partir de las cuales proviene el virus determinarán el genotipo presente en los casos esporádicos de hepatitis E aguda. Esto será importante para comprobar si hay diferencias fundamentales en el rango del huésped o en la patogenia entre las variantes de VHE humanas que circulan de forma epidémica o endémica y las variantes animales enzoóticas.

Se demostró experimentalmente que el VHE puede atravesar la barrera de la especie. Así, se infectaron primates con el VHE porcino, y cerdos, corderos y ratas con el VHE humano.^{66,87,88} Los cerdos inoculados con el aislamiento del VHE humano americano rápidamente fueron virémicos y seroconvirtieron, lo que sugiere que esta variante está perfectamente adaptada en el cerdo y quizá su origen sea realmente porcino.

Todos estos estudios que demuestran que el VHE es capaz de atravesar la barrera interespecie sugieren que la infección por este virus constituye un importante problema en salud pública, en el que se ven implicadas aquellas personas que trabajan con cerdos y que presentarían un alto riesgo de padecer la infección por el VHE. De hecho, se publicaron diferentes estudios en los que se demuestra una elevada prevalencia de anticuerpos anti-VHE en personas que tenían exposición ocupacional a los cerdos.^{73,89-91}

Si se confirma la posibilidad de que el VHE se transmita del cerdo al hombre, la utilización de tejidos y órganos animales como xenotrasplante puede ser un problema a tener en cuenta y se debería considerar este virus como un agente xenogénico potencial.⁹¹

Diagnóstico de laboratorio

Las pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico de la infección por VHE incluyen técnicas moleculares e inmunomicroscopia electrónica que detectan el virus en heces o en suero, y pruebas serológicas para la identificación de anticuerpos anti-VHE de clase IgM e IgG. El ARN del VHE se detecta en heces mediante RT-PCR,⁹³⁻⁹⁵ una semana antes del inicio de la enfermedad, persiste durante 2 semanas después,⁹⁶ aunque en algunos casos se ha detectado 52 días después del inicio de la enfermedad.⁹⁷ Asimismo, diversos autores han puesto a punto varias RT-PCR en tiempo real para determinar y cuantificar el ARN-VHE tanto en muestras de heces,⁹⁸ como en suero,⁹⁹ que permiten acortar el tiempo de la técnica (3 horas) y además presentan una elevada sensibilidad (10 moléculas de ADN/PCR).

El ARN-VHE se ha encontrado en el suero en todos los pacientes en las primeras 2 semanas después del inicio de la enfermedad,¹⁰⁰ el rango de positividad es de 4 a 16 semanas.^{97,101}

La detección de partículas virales en heces por inmunomicroscopia electrónica es muy laboriosa y poco sensible, por lo que no se utiliza en el diagnóstico rutinario debido a su escasa eficacia.^{102,103} El Ag-VHE se ha detectado en tejido hepático sólo en estudios experimentales en primates.¹⁰⁴ El diagnóstico serológico de la infección por VHE suele realizarse mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA).¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Los antígenos utilizados en estos ensayos son proteínas recombinantes o péptidos sintéticos del VHE que se corresponden con epítopos inmunodominantes de proteínas estructurales del VHE (ORF2 y ORF3) correspondientes a las cepas Burma y México.¹⁰⁸

Durante la infección aguda por el VHE, los anticuerpos de clase IgM preceden a las IgG por unos pocos días, aparecen en el inicio de la enfermedad clínica y disminuyen hasta desaparecer transcurridos 4-5 meses. La respuesta

IgG aparece después de las IgM y su título se va incrementando desde la fase aguda hasta la fase de convalecencia, pudiendo permanecer elevadas hasta 4 años y medio después de la fase aguda de la enfermedad.^{109,110} Por ello la determinación de los anticuerpos de clase IgM¹¹¹ es útil para el diagnóstico de la infección aguda, mientras que la presencia de IgG indica infección por el VHE, pero no implica que ésta sea reciente.

En países desarrollados de Europa y Norteamérica, entre el 1% y el 5% de la población presenta anticuerpos anti-VHE.^{51,110,112,113} Esta elevada prevalencia no se corresponde con la baja tasa de incidencia de hepatitis E en estas zonas. Sin embargo, en un estudio reciente en el que se utilizaron dos pruebas serológicas diferentes para estimar la prevalencia de anti-VHE, se observó una concordancia entre estas dos pruebas de sólo un 27%.⁵⁹ Por tanto, no está claro si la serorreactividad en áreas no endémicas refleja infecciones VHE subclínicas o anictéricas, reacción cruzada con otros agentes, falsos positivos, o una combinación de todos estos factores. Es posible también que esa elevada prevalencia de anticuerpos anti-VHE entre individuos sanos en los EE.UU. se relacione con una infección subclínica por la variante VHE porcina.

Diversos métodos de EIA empleados en el diagnóstico de rutina han sido comparados utilizando un panel de muestras séricas codificadas.¹¹⁴ Este estudio demostró que la sensibilidad variaba enormemente (entre 17% y 100%) y la concordancia entre las muestras que eran positivas variaba desde 0 a 89% (media del 32%). Los antígenos utilizados eran péptidos sintéticos o proteínas recombinantes del VHE que diferían en longitud, en la región del genoma que las codifica y en la variante de la cadena de VHE con la que se corresponde. Este estudio concluye indicando que los EIA para la detección de anticuerpos anti-VHE son válidos cuando se aplican en pacientes con hepatitis aguda, sobre todo en áreas endémicas, mientras que es cuestionable la utilización de estas pruebas en estudios de seroprevalencia.

Conclusiones

En los últimos años se generaron importantes avances en el conocimiento de la infección por el virus de la hepatitis E que permitieron abrir nuevas perspectivas en el concepto de la enfermedad y que deben repercutir sobre los mecanismos de prevención y control. Frente a la hepatitis E de naturaleza endémica, ligada en ciertos países a condiciones de insalubridad y pobreza (genotipos 1 y 2), se abre la necesidad de delimitar el hallazgo que supone encontrar esta infección en países caracterizados por su alto nivel de desarrollo social y sanitario (genotipos 3 y 4). La detección de un reservorio zoonótico en animales estrechamente relacionados con el hombre, especialmente el ganado porcino, precisa definir su importancia en la epidemiología de la enfermedad. Los avances en las tecnologías moleculares permiten estudiar filogenéticamente las características genotípicas de las cepas aisladas, por lo que posibilitan su comparación según su procedencia geográfica y el huésped del cual han sido obtenidas. De este modo podemos observar cómo las cepas pueden mantener una agrupación geográfica bastante definida, sin ser tan discriminativa la especie del huésped. Por ejemplo, las cepas de VHE aisladas en países como España y Estados Unidos son muy semejantes entre sí, al margen de haber sido aisladas en humanos o en cerdos y, lo que es aun más interesante, existe una mayor frecuencia de aislamiento en humanos relacionados con cerdos. Esta posibilidad de traspasar la frontera de especie por parte del virus implica

el reconocimiento de la hepatitis E como una zoonosis de interés sanitario evidente.

En los próximos años será preciso estudiar en profundidad la capacidad adaptativa del virus al hombre y su potencial transmisibilidad desde el reservorio animal. Los métodos de prevención de la enfermedad no deben que-

dar limitados a un incremento en las medidas de control sanitario de aguas y se tendrán que instaurar acciones específicas sobre el reservorio animal. La vacunación podría ser una medida eficaz en el control de esta enfermedad pero sería necesario que los ensayos experimentales tuviesen resultado positivo.

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Tam AW, Smith MM, Guerra ME et al. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology* 185:120-31, 1991.
- Huang CC, Nguyen D, Fernández J et al. Molecular cloning and sequencing of the Mexico isolate of hepatitis E virus (HEV). *Virology* 191:550-58, 1992.
- Tsarev SA, Emerson SU, Reyes GR et al. Characterization of a prototype strain of hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:559-63, 1992.
- Aye TT, Uchida T, Ma XZ et al. Complete nucleotide sequence of a hepatitis E virus isolated from the Xinjiang epidemic (1986-1988) of China. *Nucleic Acids Res* 20:3512, 1992.
- Panda SK, Nanda SK, Zafrullah M, Ansari IH, Ozdener MH, Jameel S. An Indian strain of hepatitis E virus (HEV): cloning, sequence, and expression of structural region and antibody responses in sera from individuals from an area of high-level HEV endemicity. *J Clin Microbiol* 33:2653-59, 1995.
- Zafrullah M, Ozdener MH, Kumar R, Panda SK, Jameel S. Mutational analysis of glycosylation, membrane translocation, and cell surface expression of the hepatitis E virus ORF2 protein. *J Virol* 73(5):4074-4082, 1999.
- Yarborough PO, Tam AW, Fry KE, Krawczynski K, McCaustland KA, Bradley DW et al. Hepatitis E virus: identification of type-common epitopes. *J Virol* 65(11):5790-5797, 1991.
- Zafrullah M, Ozdener MH, Panda SK, Jameel S. The ORF3 protein of hepatitis E virus is a phosphoprotein that associates with the cytoskeleton. *J Virol* 71(12):9045-9053, 1997.
- Khudyakov YE, Favorov MO, Khudyakova NS et al. Artificial mosaic protein containing antigenic epitopes of hepatitis E virus. *J Virol* 68:7067-74, 1994.
- Tam AW, White R, Reed E et al. In vitro propagation and production of hepatitis E virus from in vivo-infected primary macaque hepatocytes. *Virology* 215:1-9, 1996.
- Green KY, Ando T, Balayan MS et al. Taxonomy of the caliciviruses. *J Infect Dis* 181(Suppl 2):S322-S330, 2000.
- Berke T, Matson DO. Reclassification of the Caliciviridae into distinct genera and exclusion of hepatitis E virus from the family on the basis of comparative phylogenetic analysis. *Arch Virol* 145:1421-36, 2000.
- Mayo MA. Changes to virus taxonomy 2004. *Arch Virol* 105:189-198, 2005.
- Schlauder GG, Mushahwar IK. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. *J Med Virol* 65:282-92, 2001.
- Erker JC, Desai SM, Schlauder GG, Dawson GJ, Mushahwar IK. A hepatitis E virus variant from the United States: molecular characterization and transmission in cynomolgus macaques. *J Gen Virol* 80(Pt 3):681-90, 1999.
- Schlauder GG, Mushahwar IK. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. *J Med Virol* 65(2):282-92, 2001.
- Schlauder GG, Frider B, Sookoian S, Castano GC, Mushahwar IK. Identification of 2 novel isolates of hepatitis E virus in Argentina. *J Infect Dis* 182(11):294-7, 2000.
- Schlauder GG, Desai SM, Zanetti AR, Tassopoulos NC, Mushahwar IK. Novel hepatitis E virus (HEV) isolates from Europe: evidence for additional genotypes of HEV. *J Med Virol* 57(3):243-51, 1999.
- Tsarev SA, Binn LN, Gomatos PJ et al. Phylogenetic analysis of hepatitis E virus isolates from Egypt. *J Med Virol* 57(1):68-74, 1999.
- Van Cuyck-Gandre H, Zhang HY, Tsarev SA et al. Short report: phylogenetically distinct hepatitis E

- viruses in Pakistan. *Am J Trop Med Hyg* 62(2):187-9, 2000.
- Gouvea V, Hoke CH Jr, Innis BL. Genotyping of hepatitis E virus in clinical specimens by restriction endonuclease analysis. *J Virol Methods* 70(1):71-8, 1998.
- Wang YC, Zhang HY, Xia NS et al. Prevalence, isolation, and partial sequence analysis of hepatitis E virus from domestic animals in China. *J Med Virol* 67:516-21, 2002.
- Wang Y, Zhang H, Ling R, Li H, Harrison TJ. The complete sequence of hepatitis E virus genotype 4 reveals an alternative strategy for translation of open reading frames 2 and 3. *J Gen Virol* 81:1675-1686, 2000.
- Hsieh SY, Meng XJ, Wu YH et al. Identity of a novel swine hepatitis E virus in Taiwan forming a monophyletic group with Taiwan isolates of human hepatitis E virus. *J Clin Microbiol* 37:2828-2834, 1999.
- Schlauder GG, Dawson GJ, Erker JC et al. The sequence and phylogenetic analysis of a novel hepatitis E virus isolated from a patient with acute hepatitis reported in the United States. *J Gen Virol* 79:447-456, 1998.
- Wang Y, Levine DF, Bendall RP, Teo CG, Harrison TJ. Partial sequence analysis of indigenous hepatitis E virus isolated in the United Kingdom. *J Med Virol* 65:706-709, 2001.
- Worm HC, Schlauder GG, Wurzer H, Mushahwar IK. Identification of a novel variant of hepatitis E virus in Austria: sequence, phylogenetic and serological analysis. *J Gen Virol* 81:2885-2890, 2000.
- Zanetti AR, Schlauder GG, Romano L et al. Identification of a novel variant of hepatitis E virus in Italy. *J Med Virol* 57:356-360, 1999.
- Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 2005.
- Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. *Rev Med Virol* 13:145-154, 2003.
- Reyes GR, Huang CC, Tam AW, Purdy MA. Molecular organization and replication of hepatitis E virus (HEV). *Arch Virol Suppl* 7:15-25, 1993.
- Krawczynski K. Hepatitis E. *Hepatology* 17:932-41, 1993.
- Li TC, Yamakawa Y, Suzuki K et al. Expression and self-assembly of empty virus-like particles of hepatitis E virus. *J Virol* 71:7207-13, 1997.
- Naik SR, Aggarwal R, Salunke PN, Mehrotra NN. A large waterborne viral hepatitis E epidemic in Kanpur, India. *Bull World Health Organ* 70:597-604, 1992.
- Tsega E, Hansson BG, Krawczynski K, Nordenfelt E. Acute sporadic viral hepatitis in Ethiopia: causes, risk factors, and effects on pregnancy. *Clin Infect Dis* 14:961-65, 1992.
- Kumar RM, Uduman S, Rana S, Kochiyil JK, Usmani A, Thomas L. Sero-prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus among pregnant women in the United Arab Emirates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 100:9-15, 2001.
- Bile K, Isse A, Mohamad O et al. Contrasting roles of rivers and wells as sources of drinking water on attack and fatality rates in a hepatitis E epidemic in Somalia. *Am J Trop Med Hyg* 51:466-74, 1994.
- Rab MA, Bile MK, Mubarak MM et al. Waterborne hepatitis E virus epidemic in Islamabad, Pakistan: a common source outbreak traced to the malfunction of a modern water treatment plant. *Am J Trop Med Hyg* 57:151-57, 1997.
- Aggarwal R, Naik SR. Hepatitis E: intrafamilial transmission versus waterborne spread. *J Hepatol* 21:718-23, 1994.
- Arankalle VA, Chadha MS, Mehendale SM,

- Tungtar SP. Epidemic hepatitis E: serological evidence for lack of intrafamilial spread. *Indian J Gastroenterol* 19:24-28, 2000.
- Singh V, Singh V, Rajee M, Nain CK, Singh K. Routes of transmission in the hepatitis E epidemic of Saharanpur. *Trop Gastroenterol* 19:107-09, 1998.
- Murhekar MV, Sehgal SC, Murhekar KM, Padbhidri SP, Chitambar SD, Arankalle VA. Changing scenario of hepatitis A virus and hepatitis E virus exposure among the primitive tribes of Andaman and Nicobar Islands, India over the 10-year period 1989-99. *J Viral Hepat* 9:315-21, 2002.
- Coursaget P, Depril N, Yenen OS, Cavuslu S, Badur S. Hepatitis E virus infection in Turkey. *Lancet* 342:810-11, 1993.
- el Zimaity DM, Hyams KC, Imam IZ et al. Acute sporadic hepatitis E in an Egyptian pediatric population. *Am J Trop Med Hyg* 48:372-76, 1993.
- Lok AS, Kwan WK, Moeckli R et al. Seroprevalence survey of hepatitis E in Hong Kong by recombinant-based enzyme immunoassays. *Lancet* 340:1205-08, 1992.
- Goldsmith R, Yarborough PO, Reyes GR et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of acute sporadic hepatitis E in Egyptian children. *Lancet* 339:328-31, 1992.
- Pillot J, Lazizi Y, Diallo Y, Leguenno B. Frequent sporadic hepatitis E in west Africa evidenced by characterization of a virus-associated antigen in the stool. *J Hepatol* 15:420-21, 1992.
- Skaug K, Hagen JJ, von der LB. Three cases of acute hepatitis E virus infection imported into Norway. *Scand J Infect Dis* 26:137-39, 1994.
- Heath TC, Burrow JN, Currie BJ et al. Locally acquired hepatitis E in the Northern Territory of Australia. *Med J Aust* 162:318-19, 1995.
- Sallie R, Silva AE, Purdy M et al. Hepatitis C and E in non-A non-B fulminant hepatic failure: a polymerase chain reaction and serological study. *J Hepatol* 20:580-88, 1994.
- Zanetti AR, Dawson GJ. Hepatitis type E in Italy: a seroprevalence survey. Study Group of Hepatitis E. *J Med Virol* 42:318-20, 1994.
- Tassopoulos NC, Krawczynski K, Hatzakis A et al. Case report: role of hepatitis E virus in the etiology of community-acquired non-A, non-B hepatitis in Greece. *J Med Virol* 42:124-28, 1994.
- Chapman BA, Burt MJ, Wilkinson ID, Schousboe MI. Community acquired viral hepatitis in New Zealand: a case of sporadic hepatitis E virus infection. *Aust NZ J Med*;23:722-23, 1993.
- McCrudden R, O'Connell S, Farrant T, Beaton S, Iredale JP, Fine D. Sporadic acute hepatitis E in the United Kingdom: an underdiagnosed phenomenon? *Gut* 46:732-33, 2000.
- Moreno Gracia M, Fernández González F, Portus de Marco MV, Mera Pérez P. Hepatitis aguda E en España. *Med Clin (Barc)* 105(18):716, 1995.
- Mansuy JM, Peron JM, Bureau C, Alric L, Vinel JP, Izopet J. Immunologically silent autochthonous acute hepatitis E virus infection in France. *J Clin Microbiol* 42:912-913, 2004.
- Skidmore S. Overview of Hepatitis E Virus. *Curr Infect Dis Rep* 4:118-23, 2002.
- Pérez Gracia MT, Rodríguez Iglesias M. Aspectos actuales del virus de la hepatitis E (VHE). *Medicina Clínica* 121:787-792, 2003.
- Mast EE, Kuramoto IK, Favorov MO et al. Prevalence of and risk factors for antibody to hepatitis E virus seroreactivity among blood donors in Northern California. *J Infect Dis* 176:34-40, 1997.
- Thomas DL, Yarborough PO, Vlahov D et al. Seroreactivity to hepatitis E virus in areas where the disease is not endemic. *J Clin Microbiol* 35:1244-47, 1997.

Terapia combinada con agonistas dopaminérgicos y análogos de la somatostatina en el algoritmo del tratamiento de la acromegalia

Combined treatment with dopamine agonist and somatostatin analogs: its role in the algorithm of medical therapy of acromegaly



Renato Cozzi, Columnista Experto de SIIC
Physician, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Turín, Italia
Roberto Attanasio, MD, Ospedali Riuniti, Bérgamo, Italia

Abstract

Neurosurgery is still regarded as the first therapeutic option in acromegaly. However, neurosurgeon's skill as well as the degree of GH hypersecretion and the tumour size are the main limiting factors to surgical outcome. The effects of radiotherapy are often poor and they are delayed, burdened by hypopituitarism and increased cerebro-vascular mortality. After the development of widely effective and well-tolerated somatostatin analogues (SA), medical treatment has progressively increased its role. However, even prolonged treatment with high doses of depot SA does not achieve GH/IGF-I normalisation in 30-40% of patients. Recently convincing evidence has been reported about the association of powerful and long-acting dopamine agonist drugs such as cabergoline to depot SA. The addition of cabergoline was successful in obtaining normal age-matched IGF-I levels in about half of patients partially sensitive to SA. The role of PRL co-secretion is still debated. Tolerability was good. In conclusion, we suggest the combination of cabergoline to depot SA in acromegalic patients partially sensitive to SA as second-line treatment in the algorithm of medical therapy for acromegaly.

Key words: acromegaly, GH, IGF-I, dopamine agonists, somatostatin analogues

 Artículo completo en inglés (*full text*), especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor (*ingreso libre*).

La acromegalia es una enfermedad crónica e insidiosa ocasionada por la secreción ilimitada de hormona de crecimiento (GH) y de factor de crecimiento tipo I similar a la insulina (IGF-I).¹ Se asocia con un nivel elevado de morbilidad y mortalidad, principalmente relacionadas con la enfermedad cardiovascular.^{2,3} De acuerdo con lo señalado en estudios epidemiológicos, la disminución de la expectativa de vida asociada con la acromegalia activa puede

Resumen

La neurocirugía aún es considerada la primera opción terapéutica para los pacientes con acromegalia. No obstante, tanto la habilidad del neurocirujano como el grado de hipersecreción de hormona de crecimiento (GH) y el tamaño del tumor son los principales factores limitantes de los resultados de la cirugía. En general, los efectos de la radioterapia son escasos y diferidos y se encuentran condicionados por la presencia de hipopituitarismo y aumento de la mortalidad por causa cerebrovascular. Luego del desarrollo de los análogos de la somatostatina (AS) efectivos y adecuadamente tolerados, el papel del tratamiento médico aumentó en forma progresiva. No obstante, aun con la administración de dosis elevadas de AS de depósito durante un período prolongado, el 30% al 40% de los pacientes no logra la normalización de los niveles de GH/factor de crecimiento tipo I similar a la insulina (IGF-I). Recientemente se publicaron datos convincentes acerca de la asociación entre los agonistas dopaminérgicos potentes de acción prolongada, como la cabergolina, y los AS de depósito. El agregado de cabergolina resultó exitoso para la obtención de niveles de IGF-I adecuados para la edad en alrededor de la mitad de los pacientes parcialmente sensibles a los AS. El papel de la secreción simultánea de prolactina aun es objeto de debate. La tolerabilidad fue adecuada. En conclusión, nosotros sugerimos que la administración combinada de cabergolina y AS de depósito a los pacientes acromegálicos parcialmente sensibles a los AS constituye una opción de segunda línea dentro del algoritmo del tratamiento médico de la acromegalia.

Palabras clave: acromegalia, GH, IGF-I, agonistas de la dopamina, análogos de la somatostatina

ser revertida una vez alcanzados los niveles normales de GH (por ejemplo, niveles inferiores a 2-2.5 µg/l determinados mediante radioinmunoanálisis) sin importar la estrategia terapéutica utilizada.⁴⁻⁶ Los datos mencionados constituyen la base sobre la cual se elaboraron los criterios actualmente aceptados para la evaluación del control o de la cura de la enfermedad.⁷

La neurocirugía aún es considerada la opción terapéutica de primera elección.⁸ No obstante, tanto la habilidad del neurocirujano como el nivel de hipersecreción de GH y el tamaño del tumor son los factores limitantes principales de los resultados de la cirugía.⁹ El índice de éxito elevado observado entre los pacientes con un microadenoma disminuye drásticamente en los pacientes con un macro-

Recepción: 2/10/2006 - Aprobación: 7/3/2007
Primera edición, www.siicsalud.com: 9/4/2007
Segunda edición, www.siicsalud.com, ampliada y corregida: 22/10/2007
Enviar correspondencia a: Renato Cozzi, Division of Endocrinology, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Piazza Ospedale Maggiore 3, 20161 Milano, Italia
renatocozzi@tiscali.it

adenoma, los cuales representan las tres cuartas partes de la población con acromegalia. Es más, los informes publicados siempre reflejan los resultados obtenidos por los neurocirujanos más experimentados, en tanto que los resultados obtenidos en la práctica habitual son, en general, peores. De este modo se prueba el aforismo que expresa que la neurocirugía es un tratamiento aristocrático.

La eficacia de la radioterapia (RT) fue ampliamente discutida durante los últimos años (véase referencia 10). De acuerdo con los diferentes resultados, no hay dudas de que sus efectos son diferidos y se encuentran limitados por la presencia de hipopituitarismo y por el aumento de la mortalidad por causa cerebrovascular. La radiocirugía efectuada con el bisturí gamma aporta un nivel elevado de radiación colimada hacia el blanco en una única sesión. Los primeros resultados positivos¹¹ que mostraron efectos más rápidos en un gran número de pacientes en comparación con la RT tradicional fraccionada no fueron confirmados en estudios posteriores.¹²

Los agonistas dopaminérgicos (AD) fueron las primeras drogas empleadas de manera efectiva para el tratamiento médico de la acromegalia.^{13,14} Los resultados clínicos de la administración de AD sobre la hipersecreción de GH/IGF-I fueron ampliamente superiores en comparación con el grupo control, y la normalización sólo se observó en una minoría de pacientes (véase referencia 15).

Mediante el uso de agentes dopaminérgicos de acción prolongada como pergolida,¹⁶ quinagolida,^{17,18} y más recientemente, cabergolina,^{19,20} se obtuvo una mejoría significativa de los resultados terapéuticos. Luego de la creación de los análogos de la somatostatina (AS), el papel del tratamiento médico aumentó progresivamente.²¹ La farmacoterapia con octreotida por vía subcutánea²² y AS de depósito —como octreotide de acción prolongada²³ y lanreotida de liberación lenta—²⁴ fue empleada en primer lugar como tratamiento adyuvante, es decir, para controlar la hipersecreción GH/IGF-I en pacientes con enfermedad persistente luego de la neurocirugía, RT o ambas. También fue utilizada en los casos inadecuados, en pacientes que no deseaban someterse a la neurocirugía o como primer tratamiento en casos especialmente seleccionados.^{8,25} Se demostró sistemáticamente que la administración de AS puede disminuir la hipersecreción hormonal en la mayoría de los pacientes y normalizar los niveles de IGF-I en muchos de ellos.

Por esas razones, actualmente los AS son considerados un pilar en el tratamiento médico de la acromegalia. Mediante su administración, el 65% al 70% de los pacientes alcanzan valores seguros de GH y normales de IGF-I. Sin embargo, en algunos casos, aun la administración de dosis elevadas de AS de depósito durante períodos prolongados no es suficiente para lograr la normalización de los niveles de GH/IGF-I.²¹

Durante los últimos años aumentó la disponibilidad del pegvisomant, una droga que antagoniza el efecto de la GH a nivel de su receptor.²⁶ La droga ejerce sus acciones mediante el bloqueo de la dimerización del receptor de GH y de la cascada de efectos posteriores a su activación. Es sumamente efectiva y normaliza los niveles de IGF-I en alrededor del 90% de los pacientes. No obstante, su administración se encuentra limitada por la necesidad de aplicar inyecciones diariamente, por la seguridad del tratamiento —ya que puede ocasionar toxicidad hepática, hipersecreción desmedida de GH y aumento de tamaño del adenoma— y por su costo. Todos estos inconvenientes provocaron la reevaluación de otras terapias médicas disponibles, como la combinación entre los AD y los AS.

Luego del trabajo innovador de Lamberts y col.²⁷ y de Chiodini y col.²⁸ acerca del papel sinérgico de la bromocriptina y del octreotide subcutáneo, en el cual se demostró eficacia superior en algunos pacientes, otros autores evaluaron el tratamiento combinado con AD y AS con el objetivo de mejorar los resultados de la administración aislada de dichos agentes. Fredstorp y col.²⁹ no obtuvieron cambio significativo alguno luego de tratar a 11 pacientes acromegálicos con bromocriptina (5 mg en dos tomas diarias) y octreotide subcutáneo (0.1 mg tres veces al día). Por el contrario, Flogstad y col.³⁰ y Lombardi y col.¹⁸ observaron una mejoría de los niveles de GH e IGF-I luego del agregado de bromocriptina (5 mg en dos tomas diarias) o quinagolida (0.6 mg/día) al tratamiento con octreotide subcutáneo (0.2 mg dos o tres veces al día) en 12 y 7 pacientes con acromegalia, respectivamente. Se postuló que la mejoría observada mediante el tratamiento combinado se debió a la obtención de concentraciones plasmáticas más elevadas de bromocriptina. Dichas concentraciones estarían originadas por la mayor absorción del agente dopaminérgico debida al enlentecimiento del tránsito intestinal provocado por el octreotide subcutáneo. La esca-

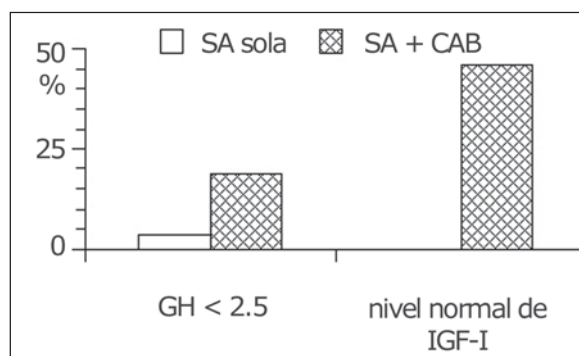


Figura 1: Porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles seguros de GH (a la izquierda) y normales de IGF-I (a la derecha) con el tratamiento con AS sola (barras vacías) o combinada con AD (barras sombreadas). Datos personales (n = 26).

sez de los resultados también dio cuentas de la falta de supresión completa de la GH durante las 24 horas posteriores a la administración de octreotide y bromocriptina tres veces al día, lo cual se relacionó con la vida media corta de dichos agentes.

Durante los años recientes se comunicaron datos más convincentes relacionados con la asociación de análogos de AD y AS más potentes y de acción más prolongada. Marzullo y col.³¹ realizaron un estudio en el que incluyeron 10 pacientes resistentes a los AS y demostraron que la combinación de drogas de acción corta (quinagolida 0.6 mg/día más octreotide 0.2 mg tres veces al día) y de acción prolongada (cabergolina 1.5-3 mg/semana más lanreotida 60-90 mg/28 días) mejoró la supresión de los niveles de GH/IGF-I y permitió la obtención de niveles seguros de GH y normales de IGF-I (en 4 y 5 de los 10 individuos, respectivamente) en un número mayor de pacientes. Selvarajah y col.³² evaluaron en forma retrospectiva 9 pacientes crónicamente tratados con octreotide (de acción prolongada, 30 mg/día en 7). Demostraron la obtención de niveles seguros de GH en 4 de los 9 pacientes y de niveles normales de IGF-I en 3 de 7 pacientes luego de agregar AD (bromocriptina 3-30 mg/día en 5 y cabergolina 1-1.5 mg/semana en 4). Por último, Gatta y col.³³ informaron que el agregado de cabergolina (1.8 mg/semana) al tratamiento fallido previo con AS (octreotide de acción prolongada en 8 sujetos y lanreotida en uno) permitió la

obtención de niveles seguros de GH y normales de IGF-I en 4 de 9 pacientes.

De acuerdo con nuestra experiencia, la cual fue publicada previamente en forma parcial,³⁴ se administraron dosis de cabergolina comprendidas entre las mínimas efectivas y máximas toleradas (de 1 a 3.5 mg/semana) a 26 pacientes que no lograron la normalización hormonal durante el tratamiento con dosis máximas permitidas de AS de depósito. Esta combinación resultó exitosa para obtener valores seguros de GH y niveles de IGF-I normales para la edad en 5 (19%) y en 12 (46%) de los 26 pacientes que no habían alcanzado previamente dichos objetivos con la administración aislada de AS, respectivamente (Figura 1). La prevalencia elevada de normalización hormonal fue obtenida mediante la utilización de dosis medias de cabergolina más elevadas en comparación con las empleadas para tratar a los pacientes con macroprolactinoma.³⁵ No se observó abandono del tratamiento hasta los 48 meses. Adicionalmente, en 5 de 8 pacientes la supresión del aumento de los niveles de GH/IGF-I fue mantenida durante 3 a 6 meses luego de la suspensión de la cabergolina antes del aumento hasta los niveles previamente obtenidos mediante la administración aislada de AS.

El papel de la secreción simultánea de prolactina (PRL) en relación con la efectividad del tratamiento en pacientes acromegálicos aún es tema de debate. Algunos datos apuntan a una mejor sensibilidad a los AD en pacientes con hiperprolactinemia asociada. Esto sugiere una mayor eficacia de dichos agentes, principalmente en pacientes cuyas células adenomatosas presentaron secreción mixta de GH y PRL.^{19,31,36} En cambio, otros autores no informaron diferencia alguna.^{32,33} En nuestra experiencia, el papel inhibitorio de la cabergolina (tanto sola como combinada con AS) no fue mayor en los pacientes con hipersecreción de PRL. Ni los valores de PRL superiores a 15 µg/l ni la positividad inmunohistoquímica de la PRL fueron de utilidad para discriminar qué pacientes tendrían mejor respuesta ante el agregado de cabergolina a los AS. En consecuencia, creemos que el mayor efecto de disminución de GH/IGF-I del tratamiento combinado puede deberse al efecto directo de la cabergolina sobre los receptores dopaminérgicos de tipo D2 presentes en el 30% de las células adenomatosas secretoras de GH "puras".¹⁵

En cuanto al tamaño del tumor, Marzullo y col.³¹ no informaron cambios durante el tratamiento combinado entre los 7 pacientes con masas tumorales residuales. Nosotros evaluamos 9 pacientes, mientras que el resto no fue considerado debido al antecedente de cirugía en 12

de ellos y de silla vacía o resonancia magnética nuclear (RMN) negativa en 4 y 1, respectivamente. No se observó un aumento del tamaño del tumor en ningún paciente. En dos casos cuyo tumor ya había disminuido de tamaño durante el tratamiento con AS se observó una reducción aun mayor. No se informaron cambios en los 7 pacientes restantes (5 tumores ya habían disminuido su tamaño durante el tratamiento con AS). El índice bajo de disminución del tamaño tumoral observado se debería a la administración de AD como tratamiento complementario y no principal en la mayoría de los pacientes.^{23,25}

En nuestra opinión, la tolerabilidad fue buena. La cabergolina fue administrada durante la cena, a una dosis inicialmente baja (0.25 mg dos veces por semana durante dos semanas) y con un esquema de aumento pausado (agregado de 0.25 mg/semana de manera escalonada, hasta alcanzar el nivel hormonal deseado o hasta llegar a una dosis máxima de 0.5 mg/día). Mediante la utilización de este esquema, solamente 4 pacientes (15%) no toleraron dosis mayores de 1 mg/semana. En cuanto a la seguridad del tratamiento, no se observaron cambios en los análisis de laboratorio.

La combinación de AS de depósito (con un efecto de supresión de GH intenso de 14-28 días de duración) y cabergolina (droga con acción dopaminérgica potente y bien tolerada) puede representar un tratamiento médico de segunda línea realmente efectivo para los pacientes con acromegalia, ya que logra la normalización de los niveles de IGF-I de acuerdo con la edad en cerca de la mitad de los pacientes parcialmente resistentes a la AS. Debido a la falta de criterios para predecir la eficacia de la cabergolina, el efecto del tratamiento combinado debe ser evaluado durante la administración crónica de la droga. La cabergolina es una droga relativamente económica que se administra por vía oral y su uso combinado con AS debería recomendarse antes del inicio del tratamiento con pegvisomant, una droga mucho más cara que podría administrarse ante la hipersecreción desmedida de GH y el crecimiento tumoral. Los resultados del tratamiento combinado con AS y AD pueden simular los efectos del nuevo compuesto quimérico –aún no disponible– capaz de ejercer un efecto inhibitorio sobre el receptor dopaminérgico D2 y somatostatínérgico SSTR₂.³⁷

En conclusión, entre los pacientes con acromegalia que no alcanzan los niveles hormonales adecuados siempre es de utilidad intentar una terapia combinada mediante el agregado de cabergolina a la AS de depósito, lo cual resulta en una relación costo-efectividad adecuada.

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Colao A, Lombardi G. Growth hormone and prolactin excess. *Lancet* 352:1455-1461, 1998.
- Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med* 39:1-16, 1970.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 25:102-152, 2004.
- Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med* 86:293-299, 1993.
- Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ. Determinants of clinical outcome and survival

- in acromegaly. *Clin Endocrinol* 41:95-102, 1994.
- Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89:667-674, 2004.
- Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 85:526-529, 2000.
- Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4054-4058, 2002.
- Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical "cure". *Eur J Endocrinol* 152:379-387, 2005.

- Biermasz NR, Pereira AM, Neelis KJ, Roelfsema F, Romijn JA. Role of radiotherapy in the management of acromegaly. *Exp Rev Endocrinol Metab* 1:449-460, 2006.
- Landolt AM, Haller D, Lomax N, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: Comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg* 88:1002-1008, 1998.
- Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, et al. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year-follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3105-3112, 2003.
- Liuzzi A, Chiodini PG, Botalla L, Cremascoli G, Muller EE, Silvestrini F. Decreased plasma growth

- hormone (GH) levels in acromegalics following CB 154 (2-Br-alpha-ergocryptine) administration. *J Clin Endocrinol Metab* 38:910-914, 1974.
14. Chiodini PG, Liuzzi A, Botalla L, Oppizzi G, Muller EE, Silvestrini F. Stable reduction of plasma growth hormone (hGH) during the chronic administration of 2-Br-alpha-ergocryptine (CB-154) in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab*; 40:705-708, 1975.
 15. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin NA* 21:713-735, 1992.
 16. Kleinberg DL, Boyd AE, Wardlaw S, et al. Pergolide for the treatment of pituitary tumors secreting prolactin or growth hormone. *N Engl J Med* 309:704-709, 1983.
 17. Chiodini PG, Attanasio R, Cozzi R, et al. CV 205-502 in acromegaly. *Acta Endocrinol (Kbh)* 128:389-393, 1993.
 18. Lombardi G, Colao A, Ferone D, et al. CV 205-502 treatment in therapy-resistant acromegalic patients. *Eur J Endocrinol* 132:559-564, 1995.
 19. Abs R, Verhelst J, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 83:374-378, 1998.
 20. Cozzi R, Attanasio R, Barausse M, et al. Cabergoline in acromegaly: a renewed role for dopamine agonist treatment? *Eur J Endocrinol* 139:516-521, 1998.
 21. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4465-4473, 2005.
 22. Vance ML, Harris AG 1991 Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Results of the International Multicenter Acromegaly Study Group. *Arch Int Med* 151:1573-1588.
 23. Cozzi R, Attanasio R, Montini M, et al. Four-year treatment with octreotide-LAR in 110 acromegalic patients: the predictive value of short-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3090-3098, 2003.
 24. Attanasio R, Baldelli R, Pivonello R, et al. Lanreotide 60 mg, a new long-acting formulation: effectiveness in the chronic treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5258-5265, 2003.
 25. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to 9 years) prospective study on its efficacy in the control of disease activity and on tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1397-1403, 2006.
 26. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 342:1171-1177, 2000.
 27. Lamberts SW, Zweens M, Verschoor L, del Pozo E. A comparison among the growth hormone-lowering effects in acromegaly of the somatostatin analog SMS 201-995, bromocriptine and the combination of both drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 63:16-19, 1986.
 28. Chiodini PG, Cozzi R, Dallabonzana D, et al. Medical treatment of acromegaly with SMS 201-995, a somatostatin analog: a comparison with bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 64:447-453, 1987.
 29. Fredstorp L, Kutz K, Werner S. Treatment with octreotide and bromocriptine in patients with acromegaly: an open pharmacodynamic interaction study. *Clin Endocrinol* 41:103-108, 1994.
 30. Flogstad AK, Halse J, Grass P, et al. A comparison of octreotide, bromocriptine, or a combination of both drugs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 79:461-465, 1994.
 31. Marzullo P, Ferone D, Di Somma C, et al. Efficacy of combined treatment with lanreotide and cabergoline in selected therapy-resistant acromegalic patients. *Pituitary* 1:115-120, 1999.
 32. Selvarajah D, Webster J, Ross R, Newell-Price J. Effectiveness of adding dopamine agonist therapy to long-acting somatostatin analogues in the management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 152:569-574, 2005.
 33. Gatta B, Hau DH, Catargi B, Roger P, Tabarin A. Re-evaluation of the efficacy of the association of cabergoline to somatostatin analogues in acromegalic patients. *Clin Endocrinol* 63:477-481, 2005.
 34. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogs in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol* 61:209-215, 2004.
 35. Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2518-2522, 1999.
 36. Lamberts SW, Liuzzi A, Chiodini PG, Verde G, Klijn JG, Birkenhager JC. The value of plasma prolactin levels in the prediction of the responsiveness of growth hormone secretion to bromocriptine and TRH in acromegaly. *Eur J Clin Invest* 12:151-155, 1982.
 37. Saveanu A, Lavaque E, Gunz G, et al. Demonstration of enhanced potency of a chimeric somatostatin-dopamine molecule, BIM-23A387, in suppressing growth hormone and prolactin secretion from human pituitary somatotroph adenoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5545-5552, 2002.

Diagnóstico y tratamiento del linfoma primario del sistema nervioso central

Primary central nervous system lymphoma: A curable brain tumour



Philip M. P. Poortmans, Columnista Experto de SIIC
Staff member, Dr. Bernard Verbeeten Institute, Tilburg,
Países Bajos

Abstract

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a relatively rare primary brain tumour, accounting for about 1% of all intracranial neoplasms and for about 1% to 2% of all non-Hodgkin's lymphomas. A higher incidence is found in patients with immunodeficiency syndrome, including AIDS. The marked increase, especially in the United States, in the incidence of PCNSL over the last decades can however not entirely be explained by the increased incidence of immunodeficiency syndromes. PCNSL is, as a primary brain tumour, by definition not accompanied by localisations outside of the central nervous system. The prognosis of patients with PCNSL with conventional treatment like for other NHL is very poor, with a 5-year survival rate usually at less than 10%. With high dose chemotherapy, especially methotrexate-based, several retrospective and phase II prospective studies have showed an improvement of median survival to around 3 years. The major unfavourable prognostic factors for survival are elevated age and a bad general or neurological performance score. Late toxicity emerges as a possible treat for the patients who are cured after aggressive multimodality treatment. Some rare but distinctive subtypes of PCNSL have to be recognised.

Key words: primary central nervous system lymphoma, radiotherapy, chemotherapy, methotrexate, late toxicity



Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor (*ingreso libre*).

Introducción

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es un linfoma no Hodgkin (LnH) localizado exclusivamente en el cerebro, las leptomeninges, los ojos, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o los haces de fibras nerviosas. Representa aproximadamente el 1% de todas las neoplasias intracraneales y entre el 1% y el 2% de la totalidad de los LnH. Por tratarse de un tumor primario, no presenta extensión fuera del sistema nervioso central (SNC).^{1,2} En ese

Resumen

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es un tumor cerebral relativamente infrecuente, que representa aproximadamente el 1% de todas las neoplasias intracraneales y entre el 1% y el 2% de todos los linfomas no Hodgkin. Su incidencia es mayor en los pacientes con síndromes de inmunodeficiencia, incluido el sida. Sin embargo, el notable incremento de la incidencia de LPSNC observado durante las últimas décadas, especialmente en EE.UU., no puede ser explicado exclusivamente por el aumento de frecuencia de los síndromes de inmunodeficiencia. De acuerdo con su definición, por tratarse de un tumor cerebral primario el LPSNC no presenta metástasis fuera del sistema nervioso central. El pronóstico de los pacientes con este diagnóstico que reciben tratamiento convencional, similar al administrado para otros linfomas no Hodgkin, es muy desalentador, ya que la tasa de supervivencia es inferior al 10% a los 5 años. Numerosos estudios retrospectivos y otros prospectivos de fase II demostraron mejoría de la supervivencia promedio, con una extensión próxima a los 3 años, al administrar quimioterapia en altas dosis, especialmente sobre la base de metotrexato. Los principales factores pronósticos desfavorables en relación con la supervivencia son la edad avanzada y la puntuación insatisfactoria en escalas de valoración del estado general o neurológico. La toxicidad a largo plazo representa una posible amenaza para los enfermos que han logrado la curación después del tratamiento multidisciplinario intensivo. Además, es necesario identificar correctamente algunos subtipos infrecuentes, pero distintivos, de LPSNC.

Palabras clave: linfoma primario del sistema nervioso central, radioterapia, quimioterapia, metotrexato, toxicidad tardía

sentido se diferencia de la afección secundaria del neuroeje.

La mayor incidencia del LPSNC se observa entre los 45 y los 70 años, con una mediana de 60 años. La proporción entre varones y mujeres es 1.7:1. Esta neoplasia es más habitual en los pacientes con estados de inmunodeficiencia, especialmente aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).³ Sin embargo, el notable incremento en la incidencia del LPSNC durante las últimas décadas no puede ser explicado completamente por el aumento de casos de sida, el uso de nuevas herramientas de diagnóstico o de mejores técnicas de examen anatomopatológico.⁴⁻⁶ La presente revisión se centra exclusivamente en el LPSNC que se presenta en individuos inmunocompetentes.

Diagnóstico

Los síntomas y signos clínicos varían considerablemente según la localización del tumor. Pueden combinarse cam-

Recepción: 25/9/2006 - Aprobación: 21/4/2007

Primera edición, www.siicsalud.com: 13/9/2007

Agradecimiento: A los colegas del EORTC Lymphoma Group y del IPCG, por la excelente colaboración en la preparación y la realización de la investigación acerca del linfoma primario del sistema nervioso central. Especialmente a Hanneke C. Kluin-Nelemans, Hanny Haaxma-Reiche, Martin van den Bent, Gustaaf van Imhoff y Helena Harder por su activa contribución.

Enviar correspondencia a: Philip M. P. Poortmans. Dr. Bernard Verbeeten Institute. Brugstraat 10 5042 SB Tilburg (P.O.B. 90120, 5000 LA Tilburg), Países Bajos
poortmans.ph@bvi.nl

bios de conducta, déficit sensitivo o motor focal, crisis epilépticas, alteraciones visuales y signos de hipertensión intracraneal. El LPSNC se ubica preferentemente en regiones supratentoriales, en especial, las estructuras profundas, incluídas la sustancia blanca periventricular, el cuerpo calloso, los ganglios basales y el tálamo. Hasta el 50% de los pacientes presentan lesiones multifocales y se informó afectación de las cubiertas meníngeas o del LCR hasta en un tercio de los individuos afectados.^{7,8} En 7% de los enfermos solamente las meninges muestran compromiso.⁹ Por otra parte, es posible detectar enfermedad ocular mediante el examen oftalmológico en aproximadamente 20% de los pacientes.¹⁰ Si tales sujetos reciben solamente tratamiento local, evolucionan en su casi totalidad hacia la afectación ocular bilateral y hacia el LPSNC hasta en 80% de los casos, aunque, en ocasiones, luego de un período de latencia de varios años.¹¹

La evaluación óptima del parénquima cerebral mediante estudios por neuroimágenes requiere la realización de resonancia magnética nuclear (RMN), con refuerzo de las imágenes con gadolinio (Figura 2). La tomografía computarizada (TC) con contraste puede emplearse para los pa-

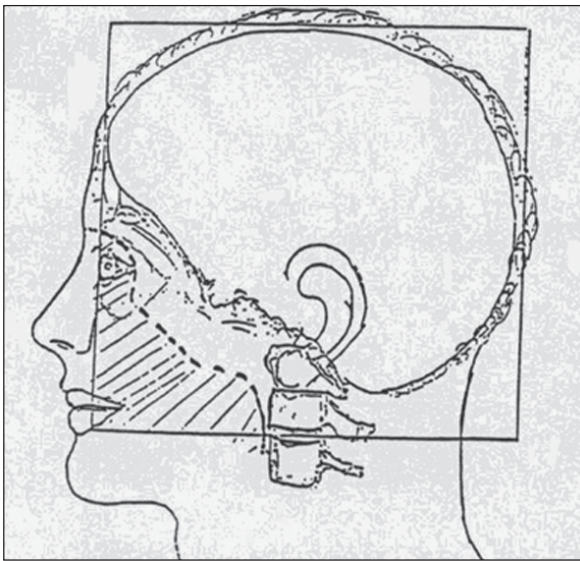


Figura 1. Campo característico de radioterapia, que incluye el cerebro completo, la superficie meníngea, el bulbo raquídeo y la porción posterior de las órbitas.

cientes en quienes la RMN está contraindicada por razones médicas o cuando no se dispone de esa tecnología. El aspecto de las imágenes en la TC y en la RMN es muy variable aunque, en general, sugiere el diagnóstico con bastante certeza.

En las imágenes por TC, las lesiones, habitualmente isodensas o levemente hiperdensas, muestran refuerzo intenso y difuso luego de administrar el material de contraste. Las secuencias de RMN con ponderación en T1 presentan alteraciones del parénquima con señal principalmente isointensa o hipointensa, que exhiben franca captación del contraste en más del 90% de los casos. Las imágenes con ponderación en T2 pueden ser muy inespecíficas. El grado de edema en la periferia de las lesiones es variable.¹²⁻¹⁵ El diagnóstico diferencial radiológico incluye otras neoplasias primarias del SNC, metástasis cerebrales, procesos inflamatorios y reactivos, entre ellos, toxoplasmosis, histiocitosis, sarcoidosis, esclerosis múltiple y leucoencefalopatía.¹⁶⁻¹⁸ En la literatura existen casos notificados de remisión espontánea de LPSNC histológicamente confirmados.¹⁹

El diagnóstico histológico o citológico, mediante biopsia estereotáxica o examen del LCR o de material del vítreo, es esencial para confirmar la sospecha. Debido a la rápida respuesta que el LPSNC suele presentar a la corticoterapia, su administración debe postergarse hasta haber obtenido la biopsia, excepto que el paciente presente riesgo de deterioro secundario a la elevación de la presión intracraneal. En ausencia de razones clínicas que lo contraindiquen, debería realizarse punción lumbar a todos los enfermos, para examinar el LCR.²⁰ La mayoría de los LPSNC son linfomas difusos, de células B grandes.

La detección sistemática de las lesiones fuera del SNC es necesaria para descartar la presencia de un LnH sistémico, pero no debe nunca retrasar el diagnóstico o el tratamiento apropiados de un LPSNC confirmado. El eje de la evaluación son los exámenes físico y neurológico exhaustivos, que deben incluir el control testicular en los varones. Además, es importante la valoración de las funciones cognitivas desde el diagnóstico, que debe incluir el *Mini Mental State Examination* (MMSE), como mínimo.

Las determinaciones iniciales de laboratorio deben incluir una prueba de diagnóstico para el sida. Se recomienda realizar TC de tórax, abdomen y pelvis, así como biopsia de médula ósea. De acuerdo con los signos y síntomas o con los hallazgos del examen físico, pueden solicitarse estudios más específicos. La incidencia de lesiones extracerebrales aumenta al 10% durante la recaída de un LPSNC.⁵

Recientemente, un grupo de expertos en las especialidades de hematología, oncología clínica, neuroncología, neurología, radioterapia, neurocirugía y oftalmología (*International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group* [IPCG]),²¹ publicó un trabajo de consenso sobre las normas estandarizadas para la evaluación inicial y la valoración de la respuesta terapéutica de los LPSNC. Tales recomendaciones deberían aplicarse a todos los pacientes que participan en ensayos clínicos, con el fin de mejorar la comunicación y la comparación de los resultados.

Tratamiento y pronóstico

El pronóstico de los pacientes con LPSNC tratado de manera "convencional", como un LnH en cualquier otra localización, es desfavorable, con una tasa de supervivencia que excepcionalmente supera el 10%, a los 5 años. Los factores de pronóstico negativo son: edad mayor de 60 años, estado general según la OMS > 2, inadecuado desempeño neurológico antes del tratamiento (Tabla 1), diseminación intracerebral extensa del tumor, no utilización de quimioterapia con altas dosis de metotrexato, proteino-

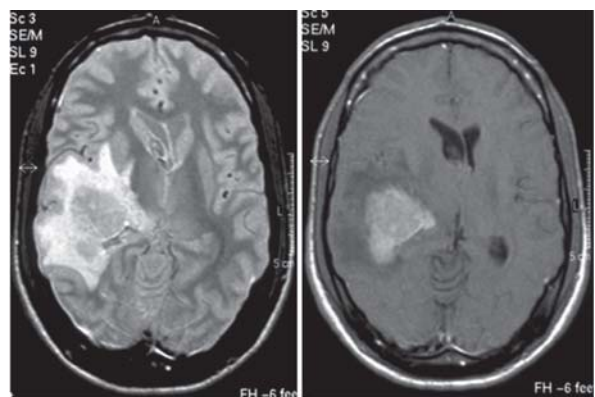


Figura 2. Imágenes de RMN pretratamiento, de un varón de 22 años que consultó por alteraciones visuales y fue tratado con terapia combinada. Libre de enfermedad luego de 7 años.

rraquia > 0.6 g/l en el momento del diagnóstico y necesidad de corticoterapia.²²⁻²⁴

La administración de corticoesteroides resulta en mejoría clínica para la mayoría de los pacientes e, incluso, radiológica, en al menos el 40% de ellos. Sin embargo, la remisión inducida por tales agentes terapéuticos es breve para la mayor parte de los enfermos.²⁵ Debido a la naturaleza difusa y la localización del LPSNC, la cirugía de descompresión extensa, para intentar la remoción parcial o aproximadamente completa del tumor, no resulta ventajosa para los pacientes y puede producir déficit neurológico.

La radioterapia craneal total (RCT) combinada con los corticoesteroides ha sido usada en numerosas series de casos como modalidad única de tratamiento para los individuos con LPSNC (Figura 1). La respuesta inicial de la neoplasia, así como la subjetiva, son generalmente apropiadas, pero se observa recurrencia en el sitio primario o en su proximidad en la mayoría de los casos, hecho que afecta el pronóstico posterior a la radioterapia, con limitación de la supervivencia a una mediana de aproximadamente 15 meses.^{26,27}

La quimioterapia sistémica ha sido empleada en varias series de casos.²⁸⁻³⁰ La barrera hematoencefálica (BHE) impide que los compuestos hidrófilos, incluidos la mayoría de los agentes quimioterapéuticos, ingresen al parénquima cerebral.³¹ Numerosos estudios retrospectivos y ensayos clínicos prospectivos de fase II demostraron la eficacia del metotrexato (MTX) en altas dosis, con leucovorina como agente de rescate, seguidos de RCT de consolidación, para prolongar la supervivencia mediana general hasta aproximadamente 3 años.³²⁻³⁷ Esta estrategia permite obtener concentraciones terapéuticas de MTX en el LCR sin necesidad de administrar quimioterapia intratecal.³⁸ La tasa global de respuesta varía entre 65% y 95%, y la supervivencia a los 2 años varía entre 22% y 86%. A los 3 años y a los 5 años, la supervivencia calculada corresponde a 45% a 58%, y a 30% a 56%, respectivamente. Para interpretar correctamente muchos de los resultados que han sido publicados debe tenerse presente que los pacientes mayores de 65 años y aquellos con desempeño general y neurológico más deficitario no suelen resultar elegibles para participar en los ensayos clínicos, los cuales, en consecuencia, excluyen el subgrupo de enfermos en peores condiciones.

No se ha establecido aún claramente el papel, o se ha demostrado la falta de eficacia, de otros esquemas de quimioterapia, como el arabinósido de citosina (AraC) en altas dosis, de agentes que permeabilizan la BHE, fármacos inmunomoduladores, incluido el rituximab, y la quimioterapia de mantenimiento o como única estrategia terapéutica.³⁹⁻⁴⁵

El grupo francés de investigadores GOELAMS incluyó más de 150 individuos con LPSNC en un ensayo clínico prospectivo de fase II en el cual se indicaron 3 ciclos de quimioterapia MBVP, seguidos de RCT, con dosis acumulada de 40 Gray y, en caso de ser posible, radioterapia de refuerzo (10 Gy), en la región de la lesión primaria (Tabla 2).⁴⁶ El Grupo de trabajo sobre Linfoma, de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), modificó este esquema de tratamiento en 1997. La cantidad de ciclos de MBVP se limitó a 2, debido a que el GOELAMS notificó que el tercero de ellos no aumentó la tasa global de respuesta, sino que incrementó la toxicidad. Además, dada la falta de pruebas de que la radioterapia en dosis más elevadas mejore los resultados, y para reducir la toxicidad tardía, la RCT se limitó a 40 Gy, con la posibilidad de reducir el campo exclusivamente al volu-

Tabla 1. Estado funcional neurológico.⁶⁸

| |
|--|
| 1. Capaz de trabajar y realizar las actividades habituales; hallazgos en el examen neurológico menores o ausentes. |
| 2. Capaz de realizar las tareas habituales con dificultad mínima; el déficit neurológico no requiere atención de enfermería ni internación. |
| 3. Limitación importante para cumplir las actividades habituales; necesidad de atención por enfermería o internación. Paciente que permanece en silla de ruedas o en cama, o presenta deterioro cognitivo significativo. |
| 4. Incapaz para realizar las tareas habituales, aun las mínimas; necesidad de internación o asistencia permanente de enfermería, incluso para alimentarse. Paciente incapaz de comunicarse o en coma. |

men tumoral, luego de la administración de 30 Gy. Doce centros europeos, en cuatro países, utilizaron este nuevo esquema terapéutico en 52 pacientes. La mediana del seguimiento de la cohorte completa fue de 27 meses. La proporción entre varones y mujeres fue 35:17, y la mediana de la edad de los participantes fue 51 años (intervalo 21-65). La modificación de la estrategia del GOELAMS no tuvo ningún efecto desfavorable sobre los resultados: la tasa global de respuesta en la serie de la EORCT fue 81%, comparada con 65% en la del GOELAMS, y la supervivencia a los 2 años y a los 3 años también fue levemente superior en el ensayo de la EORCT (69% versus 52% y 58% versus 45%).³⁷

Numerosos autores han sugerido que la adición de AraC, en altas dosis, al MTX, también en dosis elevada, podría mejorar el pronóstico. Los resultados de un ensayo clínico holandés, en el cual se administró AraC antes del MTX, en cada ciclo de quimioterapia, no fueron superiores a los de la radioterapia sola.⁴⁷ Este hallazgo podría indicar que cuando se emplee la combinación de ambos agentes, el MTX debería administrarse primero.

El pronóstico, cuando la enfermedad progresa o se producen recidivas, es desfavorable. En algunos pacientes seleccionados es posible que la quimioterapia de último recurso, junto con la terapia con células madre, incremente la supervivencia. También la radioterapia, si no fue administrada previamente, puede resultar en regresión del tumor y limitada mejoría de la supervivencia.^{48,49}

Toxicidad temprana

La leucocitopenia es el principal efecto tóxico agudo inducido por la quimioterapia. El estado general, especialmente, es un factor de predicción importante para la aparición de toxicidad cuando se emplean esquemas de tratamiento intensivo. Existe preocupación por el hecho de que, debido a la limitada incidencia del LPSNC, difícilmente algún centro de atención logra adquirir experiencia destacable sobre esa enfermedad y su tratamiento específico.

A modo de ejemplo, los 52 participantes del ensayo de la EORCT fueron internados durante la quimioterapia, mientras que recibieron radioterapia en forma ambulatoria. Se observó toxicidad hematológica de grados 3 y 4 en un porcentaje elevado de los casos (78%), pero sólo en la

Tabla 2. Esquema MBVP de quimioterapia, administrado cada 4 semanas, empleado por el GOELAMS y el Grupo de linfoma de la EORCT.^{37,46}

| Fármaco | Dosis | Vía | Días |
|-------------------|-----------------------|------------|---------|
| Metilprednisolona | 60 mg/m ² | oral | 1 - 5 |
| Metotrexato | 3 g/m ² | I.V. | 1 y 15 |
| Leucovorina | esquema | I.V./oral | esquema |
| Tenipósido | 100 mg/m ² | I.V. | 2 y 3 |
| BCNU | 100 mg/m ² | I.V. | 4 |
| Metotrexato | 15 mg | intratecal | 1 y 15 |
| Ara C | 40 mg | intratecal | 1 y 15 |
| Hidrocortisona | 25 mg | intratecal | 1 y 15 |

serie leucocitaria; los valores de plaquetas y hemoglobina indicaron toxicidad de grado similar, solamente en 24% y 14% de los enfermos, respectivamente. Las reacciones tóxicas no hematológicas de grados 3 o 4 tuvieron duración limitada. Fue necesario retrasar la administración de la quimioterapia y reducir su dosis, según el protocolo terapéutico, en 6 y 13 ocasiones, respectivamente, al realizar el primer ciclo, y en 19 y 5 pacientes, durante el segundo.

La radioterapia, indicada a 46 enfermos, no se asoció con toxicidad aguda grave. Cinco personas fallecieron, probablemente debido a complicaciones infecciosas relacionadas con el tratamiento. Luego de revisar los formularios de notificación de los eventos adversos graves de esos pacientes, se concluyó que la falta de familiaridad con este tipo de terapia hematológica intensiva, en algunos centros, podría vincularse con la cantidad de complicaciones graves, incluso, mortales.³⁷

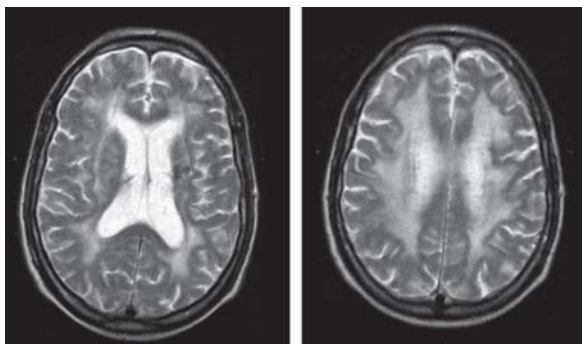


Figura 3. Imágenes de leucoencefalopatía periventricular, posterior al tratamiento combinado para el LPSNC.

Toxicidad tardía

Al mejorar el pronóstico de los enfermos, gracias al enfoque actual de combinación de MTX en altas dosis y RCT, la toxicidad neurológica a largo plazo, relacionada con el tratamiento, ha surgido como un problema grave, con importante repercusión sobre el desempeño cognitivo y la calidad de vida (CdV). El efecto neurotóxico tardío más frecuentemente inducido por esta clase de terapia es la leucoencefalopatía, cuyo comienzo se caracteriza por cambios conductuales, trastronos de la coordinación y de la marcha. El deterioro es habitualmente, aunque no siempre, progresivo y puede resultar en demencia, ataxia, parálisis o coma e, incluso, muerte prematura. Las consecuencias de la toxicidad neurológica secundaria al tratamiento sobre la CdV pueden ser muy importantes, ya que algunos pacientes requieren asistencia en las actividades de la vida diaria y aun atención institucional.

La incidencia de neurotoxicidad tardía en los individuos con LPSNC varía entre 0 y 36%, según la duración del seguimiento y la forma de notificación. Los factores de riesgo son la edad > 60 años, la afección neurológica sustancial al comienzo de la enfermedad, el uso de dosis crecientes de RCT, la indicación de MTX en altas dosis luego de la radioterapia y la supervivencia prolongada posterior al tratamiento.⁵⁰⁻⁵³ Debido a que se carece de ensayos bien diseñados que evalúen tanto la función cognitiva como la CdV de los enfermos que lograron respuesta completa después del tratamiento combinado con MTX en dosis elevadas, es muy probable que se hayan identificado e informado sólo aquellos casos más graves y que, por lo tanto, la incidencia y la repercusión de la neurotoxicidad tardía sobre la CdV hubieran sido subestimadas en los individuos con LPSNC. Dado que la asociación de MTX en altas dosis

y RCT incrementa la aparición de toxicidad neurológica tardía, especialmente cuando la radioterapia se administra primero, esta modalidad de tratamiento debe comenzar siempre con la quimioterapia. Aunque la omisión de la RCT podría disminuir la supervivencia libre de recaídas, algunos autores plantean posponerla hasta que la enfermedad presente recurrencia o progresión, especialmente en los individuos mayores de 60 años.⁵⁴

En el contexto del ensayo de la EORCT, evaluamos el desempeño cognitivo y la CdV en una cohorte de 19 pacientes consecutivos con diagnóstico de LPSNC a partir del grupo de lenguaje holandés y relacionamos esos hallazgos con los exámenes neurorradiológicos.⁵⁵ Todos los sujetos se encontraban en remisión completa, luego del tratamiento combinado. Para la evaluación neuropsicológica de los participantes se utilizaron pruebas psicométricas estandarizadas;⁵⁶ el *Quality of Life Questionnaire-Common* (QLQ-C30), de la EORCT, se usó como medida subjetiva de la CdV relacionada con la salud.⁵⁷ Además, el *Brain Cancer Module* (BCM), del mismo grupo, fue empleado para evaluar adicionalmente el desempeño neurológico.⁵⁸ La fatiga se valoró mediante el *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI)⁵⁹ y el estado de ánimo presente según la escala *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS).^{60,61} Los resultados se compararon con los de un grupo semejante de sujetos control, con neoplasias hematológicas sistémicas, tratados con quimioterapia sistémica o radioterapia, fuera del SNC. Se halló deterioro cognitivo en 12 pacientes con LPSNC (63%), grave en 4 de ellos (21%). El porcentaje de resultados anormales en las pruebas se correlacionó con la edad. En comparación, solamente dos sujetos de control (11%) mostraron disfunción cognitiva ($p = 0.002$). El 42% de los individuos con LPSNC retornó a su actividad laboral, en contraste con el 81% del grupo de control. En los estudios neurorradiológicos se observaron alteraciones de la sustancia blanca en 14 pacientes con LPSNC y atrofia cortical, también en 14 de ellos (Figura 3). Los cambios corticales se correlacionaron con el desempeño cognitivo, la edad y la puntuación de la capacidad funcional de Karnofsky. En la actualidad, continúa la evaluación con los cuestionarios sobre la CdV, a intervalos regulares, como parte del ensayo de la EORCT.

Un informe de consenso sugiere que la evaluación con el MMSE es el requerimiento mínimo en condiciones basales y durante el seguimiento de los pacientes; en el contexto de los ensayos clínicos, debería incorporarse un examen más exhaustivo que incluya medidas de la velocidad de los procesos psicomotores, la memoria y las habilidades ejecutivas, para detectar los efectos del tratamiento sobre esta población.^{21,62,63}

Casos especiales

LPSNC con linfocitos T

El grupo IPCG identificó un total de 45 pacientes con LPSNC con linfocitos T (LPSNC-T).⁶⁴ La proporción varones/mujeres fue 35/10 y la edad promedio, 60 años. El tumor fue descrito como "angiocéntrico" en 28% de los casos, las células mostraron tamaño pequeño o pequeño a mediano, aproximadamente en la mitad de las lesiones, mientras que en la otra mitad fueron pleomórficas o de tamaño mediano a grande. La mediana de la supervivencia específica de la enfermedad (SEE) correspondió a 25 meses; la SEE a los 2 años y a los 5 años fue 51% y 17%, respectivamente. Según los análisis univariados y multivariados realizados, sólo la puntuación del desempe-

ño y el uso de MTX en dosis elevadas se asociaron significativamente con mejor resultado, con cociente de riesgo (CR) de 0.2 y 0.4, respectivamente. En conclusión, la presentación y la evolución del LPSNC-T son similares a las de los tumores con linfocitos B.

LPSNC de bajo grado

Cuarenta pacientes, en una proporción varones/mujeres de 18/22 y edad promedio de 60 años (intervalo 19-78) fueron incluidos en la cohorte del IPCG.⁶⁵ El 80% de los sujetos presentó linfoma con población B y el 20%, con linfocitos T. El examen histológico de los tumores con linfocitos B reveló la presencia de linfoma linfoblástico (n = 11), linfoma folicular grado 1 (n = 1) y otros no clasificados pero descritos como "linfocítico, con células pequeñas, de bajo grado", "linfocítico, con células pequeñas" o "linfocítico, escasamente diferenciado, de bajo grado" (n = 20). Los tumores con población T fueron descritos como "angiocéntricos" (n = 3) y "linfocítico, de células pequeñas y bajo grado" (n = 5). Quince pacientes recibieron la terapia combinada, doce sujetos fueron tratados sólo con RCT; otros 10, con quimioterapia sola, y se realizó resección quirúrgica, exclusivamente, a dos individuos. Una persona no recibió ningún tratamiento. La mediana de la supervivencia libre de progresión, de la SEE y la supervivencia general fue 62, 130 y 79 meses, respectivamente. Según los análisis multivariados, la edad fue el único factor asociado con peor pronóstico, ya que los pacientes mayores de 60 años mostraron evolución más desfavorable. En conclusión, el LPSNC de bajo grado presenta mejores resultados a largo plazo, en comparación con el subtipo de alto grado, y muestra diferentes características anatomopatológicas, clínicas y radiológicas.

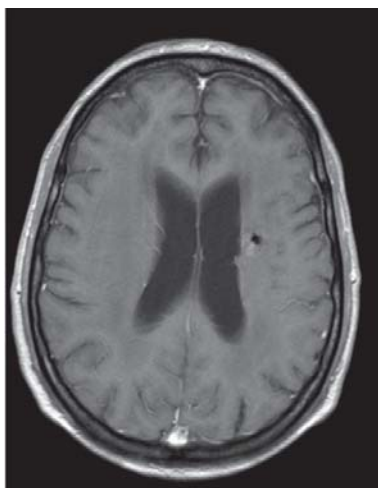


Figura 4. Lesión residual contigua al ventrículo lateral izquierdo, luego del tratamiento combinado para el LPSNC, sin signos de actividad de la enfermedad.

La mediana de la supervivencia libre de progresión, de la SEE y la supervivencia general fue 62, 130 y 79 meses, respectivamente. Según los análisis multivariados, la edad fue el único factor asociado con peor pronóstico, ya que los pacientes mayores de 60 años mostraron evolución más desfavorable. En conclusión, el LPSNC de bajo grado presenta mejores resultados a largo plazo, en comparación con el subtipo de alto grado, y muestra diferentes características anatomopatológicas, clínicas y radiológicas.

Afección aislada de la médula espinal

Si bien el riesgo de neurotoxicidad tardía es bajo debido a la localización extracraneal de la enfermedad, los pacientes deben recibir tratamiento destinado a lograr la curación, con quimioterapia que incluya MTX en altas dosis y radioterapia de consolidación en la región medular afectada solamente. Esta presentación debe diferenciarse claramente del LnH primario epidural, el cual debe tratarse como el LnH primario extraganglionar, no localizado en el SNC.⁶⁶

Discusión

No se ha completado ni informado ningún ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, a gran escala, en el que se compararan diferentes enfoques terapéuticos para el LPSNC. Los datos provenientes de estudios retrospectivos, de ensayos de fase II y algunos de fase III, con muestras de pequeño tamaño, apoyan el uso de la terapia combinada que incluya quimioterapia basada en dosis elevadas de MTX, seguida de RCT de consolidación.

Actualmente, el uso de la quimioterapia intratecal ha sido abandonado por varios grupos de especialistas, debido a que no aumenta la eficacia del tratamiento y a la probabilidad de incremento de la neurotoxicidad.

El estado general en el momento del diagnóstico es un factor de predicción importante de la toxicidad relacionada con los esquemas de tratamiento intensivos. Sin embargo, algunos investigadores afirman que la selección de los pacientes según su estado general y neurológico, privaría de la última oportunidad de lograr respuesta terapéutica duradera y supervivencia prolongada a un subgrupo numeroso de enfermos.

De modo alternativo, puede ofrecerse RCT a aquellos pacientes. En algunos casos, puede indicarse RCT en dosis baja, por ejemplo, de 10 Gy en 5 sesiones, junto con corticosteroides y evaluación después de 1 o 2 semanas, para proporcionar una alternativa de tratamiento combinado a los individuos que respondan adecuadamente a este esquema.

Debido al mejor pronóstico y al empleo de terapia combinada, la neurotoxicidad tardía ha surgido como un problema grave para los sujetos con LPSNC que sobreviven. La afección neurológica puede ser resultado de diseminación del tumor original, la quimioterapia en dosis elevadas, la RCT y, especialmente, la asociación de estos factores. En consecuencia, algunos autores proponen posponer la RCT hasta la aparición de recurrencia o progresión de la enfermedad, para los pacientes que han logrado la remisión completa con quimioterapia sola. No obstante, la valoración radiológica de la respuesta de los enfermos puede ser difícil: algunas alteraciones residuales pueden deberse a la presencia de tejido reactivo o fibrótico sin elementos tumorales, en lugar de corresponder a células neoplásicas viables (Figura 4). Tales cambios radiológicos pueden desaparecer lentamente con el tiempo.⁶⁷ Dado que la mayoría de las recurrencias tienen lugar en el sitio de localización primario de la lesión o próximo a él, y el conocimiento que el aumento de la dosis de radioterapia no mejora los resultados, pero su disminución a 30 Gy es desfavorable, resulta interesante la reducción del campo de aplicación de dicha terapia después de administrar 30 Gy, y aplicar los restantes 10 Gy al lecho del tumor primario exclusivamente, con un programa conformado en tres dimensiones.^{26,27}

El IPCG, como principal foro internacional para la coordinación de la investigación sobre el LPSNC, tiene el objetivo de continuar con los estudios para responder los interrogantes clínicos más trascendentes acerca de esa enfermedad.

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. O'Neill BPO, Dinapoli RP, Kurtin PJ, et al. Occult systemic Non-Hodgkin's lymphoma in patients initially diagnosed as primary central nervous system lymphoma: how much staging is enough? *J Neurooncol* 25:67-71, 1995.
2. Miller DC, Hochberg FH, Harris NL, et al. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma: The Massachusetts General Hospital experience 1958-1989. *Cancer* 74:1383-97, 1994.
3. Ling SM, Mack Roach III, Larson DA et al. Radiotherapy of central nervous system lymphoma in patients with and without human immunodeficiency virus. Ten years of treatment experience at the UCSF. *Cancer* 73:2570-82, 1994.
4. Corn BW, Marcus SM, Topham A, et al. Will primary central nervous system lymphoma be the most frequent brain tumor diagnosed in the year 2000? *Cancer* 79:2409-13, 1997.
5. Krogh-Jensen M, D'Amore F, Jensen MK et al. Clinicopathological features, survival and prognostic factors of primary central nervous system lymphomas: Trends in incidence of primary central nervous system lymphomas and primary malignant brain tumors in a well-defined geographical area. Population-based data from the Danish lymphoma Registry, LYFO and the Danish cancer Registry. *Leuk Lymphoma* 19:223-33, 1995.
6. Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J. Neuro-Oncol* 43:199-201, 1999.
7. Peterson K, Gordon KB, Heinemann MH, et al. The clinical spectrum of ocular lymphoma. *Cancer* 72:843-9, 1993.
8. Balmaceda C, Gaynor JJ, Sun M, et al. Leptomenigeal tumor in primary central nervous system lymphoma: recognition, significance, and implications. *Ann Neurol* 38:202-9, 1995.
9. Lachance DH, O'Neill BP, Macdonald DR, et al. Primary leptomeningeal lymphoma. Report of 9 cases, diagnosis with immunocytochemical analysis, and review of the literature. *Neurology* 41:95-100, 1991.
10. Matsuo T, Yamaoka A, Shiraga F, et al. Two types of initial ocular manifestations in intraocular-central nervous system lymphoma. *Retina* 18:301-7, 1998.
11. Whitcup SM, De Smet MD, Rubin BI, et al. Intraocular lymphoma. Clinical and histopathologic diagnosis. *Ophthalmology* 100:1399-406, 1993.
12. Johnson BA, Fram EK, Johnson PC, et al. The variable MR appearance of primary lymphoma of the central nervous system: comparison with histopathologic features. *Am J Neuroradiol* 18:563-72, 1997.
13. DeAngelis LM. Cerebral lymphoma presenting as a nonenhancing lesion on computed tomographic/magnetic resonance scan. *Ann Neurol* 33:308-11, 1993.
14. Cellerier P, Chiras J, Gray F, et al. Computed tomography in primary lymphoma of the brain. *Neuroradiology* 26:485-92, 1984.
15. Lanfermann H, Heindel W, Schaper J et al. CT and MR imaging in primary cerebral non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Radiol* 38:259-67, 1997.
16. Postler E, Bornemann A, Skalej M et al. Intracranial inflammatory tumors: a survey of their various etiologies by presentation of 5 cases. *J Neuro-Oncol* 43:209-17, 1999.
17. DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphoma imitates multiple sclerosis. *J Neuro-Oncol* 7:177-81, 1990.
18. Brecher K, Hochberg FH, Louis DN, et al. Case report of unusual leukoencephalopathy preceding primary CNS lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:917-20, 1998.
19. Al-Yamany M, Lozano A, Nag S, et al. Spontaneous remission of primary central nervous system lymphoma: report of 3 case and discussion of pathophysiology. *J Neuro-Oncol* 42:151-9, 1999.
20. Wildemann B, Jansen O, Haas J, et al. Rapid distinction of acute demyelinating disorders and central nervous system lymphoma by molecular analysis of cerebrospinal fluid cells. *J Neurol* 248:127-30, 2001.
21. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AM, et al for the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG). Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary central nervous system lymphoma. *J Clin Oncol* 23:5034-43, 2005.
22. Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 92:261-6, 2000.
23. Blay JY, Conroy T, Chevreau C, et al. High-dose Methotrexate for the treatment of primary central nervous system lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol* 16:864-71, 1998.
24. Ferreri AJM, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the international extranodal lymphoma study group experience. *J Clin Oncol* 21:266-72, 2003.
25. Van den Bent M, Vanneste JAL and Ansink BJJ. Prolonged remission of primary central nervous system lymphoma after discontinuation of steroid therapy. *J Neuro-Oncol* 13:257-9, 1992.
26. Nelson DF, Martz KL, Bonner H et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high-dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:9-17, 1992.
27. Bessel EM, López-Guillermo A, Villá S et al. Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: an analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. *J Clin Oncol* 20:231-6, 2002.
28. DeAngelis L, Seiferheld W, Clifford Schold S et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group study 93-10. *J Clin Oncol* 20:4643-8, 2002.
29. Glass J, Gruber ML, Cher LC et al. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J Neurosurg* 81:188-95, 1994.
30. Blay JY, Bouhour D, Carrie C. The C5R protocol: a regimen of high-dose chemotherapy and radiotherapy in primary cerebral non-Hodgkin's lymphoma with no known cause of immunosuppression. *Blood* 8:2922-9, 1995.
31. Ott RJ, Brada M, et al. Measurements of Blood-Brain Barrier permeability in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy for primary cerebral lymphoma. *Eur J Cancer* 27:1356-61, 1991.
32. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM: Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 18:3144-50, 2000.
33. Brada M, Hijiannakis D, Hines F et al. Short intensive primary chemotherapy and radiotherapy in sporadic primary CNS lymphoma (PCL). *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 40:1157-62, 1998.
34. CherL, Glass J, Harsh GR, et al. Therapy of primary CNS lymphoma with methotrexate based chemotherapy and deferred radiotherapy: preliminary results. *Neurology* 46:1757-9, 1996.
35. O'Brien P, Roos D, Pratt G et al. Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 18:519-26, 2000.
36. Sandor V, Stark-Vancs V, Pearson D et al. Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 16:3000-6, 1998.
37. Poortmans PMP, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H, et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: EORTC Lymphoma Group phase II trial 20962. *J Clin Oncol* 21:4483-8, 2003.
38. Ferreri AJM, Reni M, Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma; lessons from prospective trials. *Ann Oncol* 11:927-37, 2000.
39. Neuwelt EA, Goldman DL, Dahlborg SA et al.: Primary CNS lymphoma treated with osmotic blood-brain barrier disruption: Prolonged survival and preservation of cognitive function. *J Clin Oncol* 9:1580-90, 1991.
40. O'Neill BP, Wang CH, O'Fallon JR: Primary central nervous system non-hodgkin's lymphoma (PCNSL): survival advantages with combined initial therapy? A final report of the north central cancer treatment group. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 43:559-63, 2001.
41. Freilich RJ, Delattre JY, Monjour A, et al. Chemotherapy without radiation therapy as initial treatment for primary CNS lymphoma in older patients. *Neurology* 46:435-9, 1996.
42. Lachance DH, Brizel DM, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone for primary central nervous system lymphoma: short-duration response and multifocal intracerebral recurrence preceding radiotherapy. *Neurology* 44:1721-7, 1994.
43. Mead GM, Bleehen NM, Gregor A, et al. A Medical Research Council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer* 89:1359-70, 2000.
44. Schultz C, Scott C, Sherman W, et al. Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 88-06. *J Clin Oncol* 14:556-64, 1996.
45. Brada M, Dearnaley D, Horwich A et al. Management of primary cerebral lymphoma with initial chemotherapy: preliminary results and comparison with patients treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:787-92, 1990.
46. Desablens B, Gardembas M, Haie-Meder Ch, et al. Primary CNS lymphomas: long term results of the GOELAMS LCP 88 trial with a focus on neurological complications among 152 patients. *Ann Oncol* 10:40 (abstract), 1999.
47. Van Imhoff GW, Haaxma-Reiche H, et al for the Dutch Neuro-Oncology Group. High-dose ARA-C and MTX before radiotherapy in primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Eur J Cancer* 7:452 (abstract), 1996.
48. Reni M, Ferreri AJM, Villa E. Second-line treatment for primary central nervous system lymphoma. *Br J Cancer* 79:530-4, 1999.
49. Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, et al. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 19:742-9, 2001.
50. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E et al. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol* 12:627-42, 1994.
51. Herrlinger U, Schabet M, Eichhorn M, et al. Prolonged corticosteroid-induced remission in: report of a case and review of the literature. *Eur Neuro* 36:241-3, 1996.
52. Relling MV, Fairclough D, Ayers D et al. Patient characteristics associated with high-risk Methotrexate concentrations and toxicity. *J Clin Oncol* 12:1667-72, 1994.
53. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 16:859-63, 1998.
54. Crossen JR, Goldman DL, Dahlborg SA et al. Neuropsychological assessment outcomes of nonacquired immunodeficiency syndrome patients with primary central nervous system lymphoma before and after blood-brain barrier disruption chemotherapy. *Neurosurgery* 30:23-9, 1992.
55. Harder H, Hottel H, Bromberg JEC, et al. Cognitive status and quality of life after treatment for primary CNS lymphoma. *Neurology* 62:544-7, 2004.
56. Harder H, Cornelissen J, Van Gool A, Duivenvoorden H, Eijkenboom W, Van den Bent M. Cognitive functioning and quality of life in longterm adult survivors of bone marrow transplantation. *Cancer* 95:183-92, 2002.
57. Aaronson N, Ahmedzi S, Bergman B, Bullinger M, Cull A. The EORTC QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Nat Cancer Inst* 85:365-76, 1993.
58. Osoba D, Aaronson N, Muller M, et al. Effect of neurological dysfunction on health-related quality of life in patients with high-grade glioma. *J Neurooncol* 34:263-278, 1997.
59. Smets E, Garssen B, Bonke B, De Haes J. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 39:315-25, 1995.
60. Zigmund A, Snaith R. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67:361-70, 1983.
61. Carroll B, Kathol R, Noyes R, Wald T. Screening for depression and anxiety in cancer patients using the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Gen Hosp Psychiatry* 15:69-74, 1993.
62. Correa DD, DeAngelis LM, Shi W, et al. Cognitive functions in survivors of primary central nervous system lymphoma. *Neurology* 62:548-55, 2004.
63. Neuwelt EA, Guastadisegni PE, Varallyay P, Doolittle ND. Imaging changes and cognitive outcome in primary CNS lymphoma after enhanced chemotherapy delivery. *AJNR Am J Neuroradiol* 26:258-65, 2005.
64. Shenker TN, Blay JY, O'Neill BP, et al. Primary CNS lymphoma of T-cell origin: a descriptive analysis from the international primary CNS lymphoma collaborative group. *J Clin Oncol* 23:2233-9, 2005.
65. Jahnke K, Korfel A, O'Neill BP, et al. International study on low-grade primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 59:755-62, 2006.
66. Monnard V, Sun A, Epelbaum R, et al. Primary spinal epidural lymphoma: patients' profile, outcome, and prognostic factors: a multicenter Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:817-23, 2006.

Actualización sobre la combinación de latanoprost y timolol, en proporción fija, para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y la hipertensión ocular

Fixed-combination latanoprost and timolol in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: An update



Robert M. Feldman, Columnista Experto de SIIC
Deputy Chairman, Director of Glaucoma Service of the
Department of Ophthalmology, University of Texas - Houston
Medical School Department of Ophthalmology and Visual
Science, Houston, EE.UU.

Abstract

Glaucoma, the second leading cause of blindness worldwide, is a chronic, incurable disease. The principal aim of medical treatment is to preserve vision through reduction in levels of intraocular pressure (IOP). A variety of ocular hypotensive agents are currently in use, with many patients requiring more than 1 drug to achieve sufficient lowering of IOP. These combinations often entail complex scheduling, with resultant difficulties in patient compliance that may be obviated through the use of fixed combination (FC) formulations. The FC ophthalmic solution containing 0.005% latanoprost, a prostaglandin, and 0.5% timolol, a beta-blocker, administered as one drop once-daily, combines two mechanisms of action to reduce IOP. Latanoprost acts principally through increasing uveoscleral outflow, while timolol decreases the rate of production of aqueous humor by the ciliary epithelium. Clinical trials have demonstrated that FC latanoprost/timolol is as effective in lowering IOP as the concomitant use of its two constituents, and is equivalent or superior to other available fixed or unfixed combinations. Moreover, it has a favorable safety profile, equivalent to that of its individual components. Given the convenience of once-daily dosing, this FC formulation provides a safe and effective option for patients who cannot achieve adequate lowering of IOP through monotherapy.

Key words: latanoprost, timolol, fixed-combination, glaucoma, ocular hypertension



Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor (*ingreso libre*).

Introducción

El glaucoma es la segunda causa principal de amaurosis en el mundo.¹ Debido al envejecimiento de la población mundial y al hecho de que la edad constituye un factor de riesgo importante para la aparición de glaucoma, se esti-

Resumen

El glaucoma, la segunda causa más frecuente de amaurosis en todo el mundo, es una enfermedad crónica, incurable. El objetivo principal del tratamiento médico es preservar la visión mediante la reducción de los valores de la presión intraocular (PIO). Actualmente, se utiliza una variedad de agentes que producen hipotensión ocular, pero numerosos pacientes requieren más de un fármaco para lograr la disminución suficiente de la PIO. Esas combinaciones a menudo implican esquemas complejos de administración, con la consiguiente dificultad para su cumplimiento por parte de los pacientes; tales inconvenientes pueden evitarse con el uso de formulaciones combinadas en proporción preestablecida. La solución oftálmica que contiene la combinación en proporción fija (CPF) de latanoprost (una prostaglandina) al 0.005% y timolol (un betabloqueante) al 0.5%, cuya posología es 1 gota, 1 vez por día, combina dos mecanismos de acción para disminuir la PIO. El latanoprost actúa fundamentalmente a través del incremento del flujo de salida uveoescleral, mientras que el timolol reduce la velocidad de producción de humor acuoso por el epitelio ciliar. Algunos ensayos clínicos demostraron que dicha CPF es tan eficaz para disminuir la PIO como el uso paralelo de sus componentes, y que su efecto es equiparable o superior al de otras combinaciones, en proporción fija o no. Además, posee un perfil de seguridad favorable, equivalente al de sus principios activos individuales. Debido a la conveniencia de la administración 1 sola vez al día, la CPF descrita constituye una opción segura y eficaz para los individuos que no pueden lograr el descenso adecuado de la PIO mediante la monoterapia.

Palabras clave: latanoprost, timolol, combinación fija, glaucoma, hipertensión ocular

ma que la prevalencia global de dicha afección alcanzará los 60 millones de personas en 2010 y se incrementará a cerca de 80 millones hacia el año 2020.^{2,3} Aproximadamente tres cuartas partes de esos casos serán glaucoma de ángulo abierto, y el resto, su variante de ángulo cerrado.^{2,3} Aunque no existe ninguna alternativa terapéutica curativa para el primer tipo de glaucoma, el tratamiento puede atenuar las consecuencias de la enfermedad. Su objetivo primordial es preservar la visión mediante la reducción de la presión intraocular (PIO), en grado suficiente para evitar la progresión de la neuropatía óptica;⁴ este

Recepción: 22/9/2006 - Aprobación: 10/4/2006
Primera edición, www.siicsalud.com: 30/7/2007

Enviar correspondencia a: Robert M. Feldman. Houston Medical School Department of Ophthalmology and Visual Science, The Hermann Eye Center, 6411 Fannin, 7th Floor, Jones, Houston, Texas, 77030, EE.UU.
rmfeldman@swbell.net

Patrocinio: Pfizer Inc. proporcionó el apoyo financiero para la realización de este trabajo.

enfoque es apropiado, independientemente del valor absoluto de la PIO del paciente.²

Durante la última década se desarrollaron numerosas clases nuevas de agentes farmacológicos de aplicación tópica, efectivos para disminuir la PIO. Con anterioridad, el tipo de medicación usado más frecuentemente eran los bloqueantes de receptores adrenérgicos beta, cuyo agente representativo principal es el maleato de timolol. Tales fármacos están siendo reemplazados gradualmente por los análogos de las prostaglandinas como tratamiento de primera elección.⁴ La farmacoterapia de segunda elección incluye los inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la dorzolamida, y los agonistas adrenérgicos alfa, como el tartrato de brimonidina, mientras que las alternativas de tercera línea comprenden los agentes parasimpaticomiméticos, colinérgicos, como la pilocarpina y el carbachol.^{5,6} Estos agentes de segunda y de tercera opción tienden a asociarse con mayor número de efectos secundarios y suele ser necesario administrarlos varias veces por día.⁵

Para los pacientes en quienes el empleo de un solo agente es insuficiente para lograr valores aceptables de PIO, la combinación de fármacos hipotensores ofrece la posibilidad de alcanzar ese objetivo, especialmente debido a que las diversas clases de medicamentos tópicos actúan a través de mecanismos fisiológicos complementarios.^{7,8} En teoría, sería posible obtener máxima flexibilidad en el tratamiento mediante la aplicación de los diferentes agentes por separado, lo cual permitiría el ajuste de la dosis de cada uno de ellos según las características de cada paciente individual.

En la práctica, sin embargo, la necesidad de realizar múltiples aplicaciones implica considerar cuidadosamente el cumplimiento por parte de los enfermos.⁹⁻¹¹ Las gotas de los diversos agentes terapéuticos deben colocarse con intervalo mínimo de 5 minutos, para permitir su absorción completa¹² y, dado que algunas formulaciones deben administrarse varias veces por día, para aquellos pacientes cuya afección es usualmente asintomática, la adhesión al protocolo se torna especialmente problemática.

Estas apreciaciones llevaron a la creación de combinaciones en proporción fija (CPF) de fármacos que reducen la PIO.¹³ Las actualmente en uso incluyen timolol y pilocarpina, dorzolamida y timolol, metipranolol y pilocarpina, brimonidina y timolol, latanoprost y timolol, travoprost y timolol o bimatoprost y timolol.

La presente revisión, que representa la extensión de una discusión previa,¹⁴ se centrará en la CPF de latanoprost al 0.005% con timolol al 0.5%, administrada 1 vez por día, en dosis de 1 gota. Indicada como tratamiento de segunda elección para reducir la PIO en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o con hipertensión ocular que han respondido de forma insuficiente a los beta-bloqueantes, las prostaglandinas u otros fármacos hipotensores oculares, la CPF de latanoprost y timolol se encuentra disponible en aproximadamente 60 países en todo el mundo. Se ha presentado la solicitud de autorización en los EE.UU. Sus dos componentes se utilizan ampliamente como monoterapia: el timolol desde 1978¹⁵ y el latanoprost, primer análogo de prostaglandinas con efecto hipotensor ocular, desde mediados de los '90.^{6,16} Dado que actúan a través de diferentes sistemas de receptores, constituyen una opción lógica como agentes candidatos para el tratamiento combinado. Numerosos estudios confirmaron que esta perspectiva resulta en mayor descenso de la PIO que cuando sus principios activos se usan como monoterapia.^{7,17,18}

Farmacología

Latanoprost

El latanoprost, una prodroga, es un éster isopropilo sintético del ácido latanoprost, que constituye un análogo

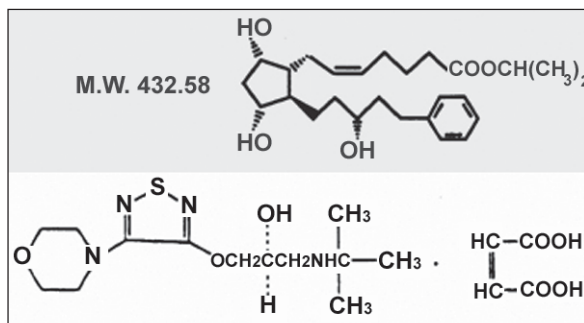


Figura 1. Estructura química del latanoprost y del timolol.

de la prostaglandina F₂- α (Figura 1). Luego de su administración tópica y absorción a través de la córnea, la hidrólisis del grupo éster genera el ácido con actividad biológica; el principio activo es agonista selectivo del receptor prostanoide FP, también activa los receptores EP1 y EP3, pero muestra escasa actividad sobre los tipos EP2, DP, IP y TP.^{19,20} En estudios con seres humanos, el efecto del latanoprost sobre la PIO es mediado principalmente por el incremento del flujo de salida uveoescleral.²¹⁻²³ Recientemente, Dinslage y col.²⁴ notificaron que el fármaco mencionado podría facilitar dicho flujo de salida posiblemente debido a la modificación de la red trabecular, aunque este efecto es insuficiente para explicar el descenso simultáneo de la PIO. Si bien los mecanismos celulares subyacentes a estos cambios no se esclarecieron completamente, los receptores FP están acoplados a proteína G, cuya respuesta a la unión con el ligando incluye el aumento de segundos mensajeros, como el inositol fosfato y el calcio intracelular, y la activación de la proteína cinasa C.²³ A su vez, estas acciones resultan en inducción de factores de transcripción nucleares, tales como el c-Fos en las células del músculo ciliar,²³ y finalmente en un incremento de la síntesis de las metaloproteinasas de la matriz (MMP) en las células del músculo liso ciliar,²⁵ del epitelio ciliar²⁶ y en los tejidos esclerales.²³ Debido a su efecto degradativo sobre componentes de la matriz extracelular como el colágeno, podría anticiparse que los niveles incrementados de MMP producirían aumento de los espacios intercelulares, con reducción de la resistencia en la vía uveoescleral; tal disminución del tejido colágeno uveoescleral, inducida por las prostaglandinas, ha sido corroborada.^{27,28} Resulta motivo de controversia si la relajación directa del músculo ciliar es parte de la respuesta a los análogos de prostaglandinas, como el latanoprost.²⁹⁻³¹

Aunque se piensa que la disminución de la PIO es el principal mecanismo subyacente por el cual el latanoprost es útil como tratamiento del glaucoma, otras posibilidades incluyen el mantenimiento o el aumento del flujo sanguíneo a nivel de la papila del nervio óptico, y efectos neuroprotectores directos. Con respecto al flujo sanguíneo ocular, los informes son contradictorios.^{32,33-37}

El latanoprost es efectivo para lograr la reducción de la PIO con variación circadiana, en voluntarios sanos³⁸ así como en pacientes con hipertensión ocular o con glaucoma, ya sea que se lo utilice solo o combinado con el timolol.³⁹ Las pruebas en voluntarios sanos y en individuos asmáticos revelaron la ausencia de efectos sobre la función pulmonar, la presión arterial o la frecuencia cardíaca, y que el latanoprost no mitiga la respuesta broncodilatadora

Tabla 1. Combinación en proporción fija (CPF) de latanoprost al 0.005% y timolol al 0.5%: ensayos aleatorizados, con cegamiento y comparativos.

| Referencia | Diseño (Número de sujetos asignados al azar) | PIO al final del estudio / Cambio (%) (mm Hg) | Valor de p |
|---|--|--|--|
| Combinación en proporción fija de latanoprost/timolol versus sus componentes individuales | | | |
| Diestelhorst y Almegård ⁵⁹ [1998] | CPF L/T vs. L y T en monoterapia; doble ciego; 4 sem (n = 92) | CPF L/T: 18.0/-6.1 (-25%) L: 20.3/-4.9 (-19%) / T: 22.7/-2.1 (-8%) | CPF L/T vs. L: p = 0.046 CPF L/T vs. T: p < 0.001 |
| Pfeiffer y col. ⁶⁰ [2002] | CPF L/T vs. L y T en monoterapia; 6 meses doble ciego, y 6 meses tratamiento abierto (n = 436) | Sem 26: CPF L/T: 19.0/-2.6 (-12%) / L: 20.4/-2.1 (-9%) / T: 21.4/-1.1 (-5%) | CPF L/T vs. L: p < 0.001 CPF L/T vs. T: p < 0.001 |
| Higginbotham y col. ⁶¹ [2002] | CPF L/T vs. L y T en monoterapia; 6 meses doble ciego, y 6 meses tratamiento abierto (n = 418) | Sem 26: CPF L/T: 19.9/-3.2 (-14%) / L: 20.8/-2.1 (-9%) / T: 23.4/-0.3 (-1%) | CPF L/T vs. L: p = 0.005 CPF vs. T: p < 0.001 |
| Olander y col. ⁶² [2004] | CPF L/T vs. L en monoterapia; doble ciego; control activo; 3 sem (n = 348) | CPF L/T: 19.2 / -3.8 (-17%) L: 21.3 / -1.9 (-8%) | p < 0.001 |
| Konstas y col. ⁶³ [2005] | CPF L/T vs. L en monoterapia; prospectivo; cegamiento del observador; cruzado; control activo; 16 sem (n = 37) | CPF L/T: 16.7/-7.5 (-31%) L: 19.2/-5.0 (-21%) | p < 0.001 |
| Magacho y col. ⁶⁴ [2006] | CPF L/T vs. L en monoterapia; prospectivo; cegamiento del observador; 30 días (n = 53) | CPF L/T: 13.0/-8.5 (-39%) L: 13.5/-7.7 (-36%) | p = 0.3 |
| Combinación en proporción fija de latanoprost/timolol versus administración paralela (AP) de ambos fármacos | | | |
| Diestelhorst y Larsson ⁶⁵ [2004] | CPF L/T vs. AP L/T; doble ciego; 12 sem; cruzado (n = 195) | CPF L/T: 17.0/+0.1 (+<1%) AP L/T: 15.9/-1.0 (-6%) | p < 0.0001 |
| Diestelhorst y Larsson ⁶⁶ [2006] | CPF L/T vs. AP L/T; doble ciego; 12 sem (n = 517) | CPF L/T: 16.7/-8.7 (-34%) AP L/T: 16.2/-9.0 (-36%) | demuestra no inferioridad de CPF L/T; p = 0.15 |
| Combinación en proporción fija de latanoprost/timolol versus combinación sin proporción fija (CSPF) de travoprost/brinzolamida | | | |
| Martinez de la Casa y col. ⁶⁷ [2004] | CPF L/T vs. CSPF Tr/Bz; cegamiento del evaluador; 3 meses (n = 44) | CPF L/T: 18.1 / -6.4 (-26%) CSPF Tr/Bz: 17.0 / -7.1 (-29%) | p = 0.015 |
| Combinación en proporción fija de latanoprost/timolol versus combinación sin proporción fija de brimonidina/timolol | | | |
| Stewart y col. ⁶⁸ [2003] | CPF L/T vs. CSPF B/T; doble ciego; 12 sem; cruzado (n = 32) | CPF L/T: 17.9/-3.0 (-14%) CSPF B/T: 19.0/-1.9 (-9%) | p = 0.007 |
| García-Sánchez y col. ⁶⁹ [2004] | CPF L/T vs. CSPF B/T; cegamiento del evaluador; 6 meses (n = 334) | CPF L/T: 16.9/-9.5 (-36%) CSPF B/T: 18.2/-8.3 (-31%) | p < 0.001 |
| Combinación en proporción fija de latanoprost/timolol versus combinación en proporción fija de dorzolamida/timolol | | | |
| Shin y col. ⁷⁰ [2004] | CPF L/T vs. CPF D/T; cegamiento del evaluador; 3 meses (n = 253) | CPF L/T: 18.5/-9.4 (-34%) CPF D/T: 19.1/-8.4 (-31%) | p = 0.005 |
| Konstas y col. ⁷¹ [2004] | CPF L/T vs. CPF D/T; doble ciego; cruzado; 16 sem (n = 33) | CPF L/T: 17.3/-2.8 (-14%) CPF D/T: 17.0/-3.2 (-16%) | p = 0.36 |
| Combinación en proporción fija de latanoprost/timolol versus combinación sin proporción fija de latanoprost/brimonidina | | | |
| Stewart y col. ⁷² [2004] | CPF L/T vs. CSPF B/L; doble ciego; 12 sem; cruzado (n = 32) | CPF L/T=17.8 (-8.2%) CSPF B/L=17.2 (-8.8%) | p = 0.31 |

AP: administración paralela; B: brimonidina al 0.2%; Bz: brinzolamida al 0.1%, CPF: combinación en proporción fija; CSPF: combinación sin proporción fija; D: dorzolamida al 2%; L: latanoprost al 0.005%; Mañ: mañana; PIO: presión intraocular; Plac: placebo; Sem: semanas; T: timolol al 0.5%; Tr: travoprost al 0.004%.

inducida por la estimulación con agentes adrenérgicos beta-2;⁴⁰ además, el tratamiento durante 6 a 12 meses con dicho fármaco no tuvo ninguna consecuencia nociva sobre la integridad de la barrera sangre-humor acuoso.⁴¹

Timolol

El timolol es un bloqueante de los receptores adrenérgicos beta que carece de actividad intrínseca significativa como simpaticomimético, depresor directo de la contractilidad miocárdica o anestésico local.⁴² A pesar de que se lo emplea desde hace largo tiempo como agente hipotensor ocular, todavía no se determinó definitivamente su mecanismo fisiológico de acción. Algunos estudios con voluntarios sanos sugieren que el timolol induce una disminución de la producción de humor acuoso^{43,44} y un aumento leve del flujo de salida, pero se considera que este último efecto no

es de jerarquía.^{45,46} Empleado en forma tópica, el fármaco comienza a reducir la PIO minutos después de su aplicación, con efecto máximo entre las 2 y las 4 horas siguientes y duración de hasta 24 horas;⁴⁷⁻⁴⁹ la dosis de inicio recomendada es 1 gota, 2 veces por día, pero cuando es posible mantener la PIO dentro de valores satisfactorios, puede cambiarse la dosificación a 1 gota por día.⁴²

El bloqueo de los receptores beta inducido por el timolol puede producir bradicardia en pacientes con cardiopatía, así como broncoespasmo en quienes poseen antecedentes de enfermedad pulmonar constrictiva,^{42,50,51} debido al aumento de la resistencia de la vía aérea a la salida de aire.

Farmacocinética

A nivel ocular, la farmacocinética del timolol es esencialmente idéntica cuando se emplea en CPF o como

monoterapia, mientras que el área bajo la curva, el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima y esta última son aproximadamente el doble en el caso del latanoprost. Esta variación puede deberse a algún efecto del timolol, al reducir la producción total de humor acuoso.⁵² El tiempo medio de eliminación corresponde a 17 minutos y a 3.11 horas, respectivamente, en voluntarios sanos. La biodisponibilidad sistémica del latanoprost, aplicado en forma tópica, es aproximadamente de 45%, en tanto que cerca del 78% del timolol pasa a la circulación general.^{53,54}

Eficacia clínica

El uso de una CPF de latanoprost y timolol surgió a partir de estudios que demostraron que la administración del latanoprost podía disminuir adicionalmente la PIO en pa-

CPF de latanoprost y timolol versus los componentes individuales

En un estudio precursor, Diestelhorst y Almegård⁵⁹ compararon los efectos de la CPF de latanoprost y timolol con los de sus principios activos como monoterapia, sobre el descenso de la PIO, en relación con sus valores pretratamiento. Luego de 4 semanas, los pacientes tratados con la CPF mostraron reducción de la PIO de 6.1 mm Hg, mientras que los regímenes con latanoprost o timolol resultaron en disminución de 4.9 mm Hg y 2.1 mm Hg, respectivamente ($p = 0.046$ y $p = 0.001$ a favor de la CPF). Dos estudios posteriores examinaron los efectos de la alternancia del tratamiento, después de un período de preinclusión (*run-in*) de 2 a 4 semanas, durante el cual se administró timolol 2 veces por día. En el primero de ellos,⁶⁰

436 pacientes fueron asignados al azar para recibir la CPF, latanoprost o timolol durante 6 meses (Figura 2a); se permitió un período de extensión de tratamiento abierto con la CPF, durante 6 meses adicionales, a los participantes que desearan continuar con esa terapia. En la fase de doble ciego, la administración de la CPF redujo 2.6 mm Hg la PIO diurna promedio, en comparación con los descensos de 2.1 mm Hg y 1.1 mm Hg observados con latanoprost y timolol, respectivamente; las diferencias corregidas (mediante análisis de covarianza, ANCOVA) correspondientes fueron 1.2 mm Hg y 1.9 mm Hg ($p < 0.001$ para la CPF comparada ya sea con latanoprost o timolol como monoterapia). Higginbotham y col.⁶¹ informaron resultados equiparables en un ensayo similar, que incluyó 418 pacientes (Figura 2b).

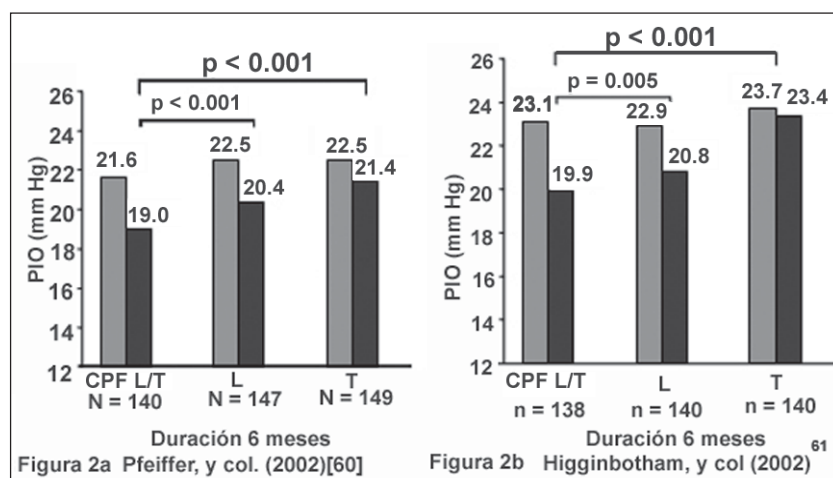


Figura 2. Presión intraocular (PIO) diurna promedio, no corregida, en pacientes tratados con la combinación de latanoprost y timolol en proporción fija versus sus componentes individuales.^{59,64} CPF: combinación en proporción fija; L: latanoprost al 0.005%; T: timolol al 0.5%.

cientes cuya respuesta era insuficiente al tratamiento estándar con timolol.^{55,56} Otros trabajos confirmaron que la administración simultánea de ambos fármacos era superior a la de cada agente por separado.¹⁷ Dichos estudios fueron seguidos por numerosas investigaciones acerca del uso del latanoprost en formulaciones combinadas, en proporción fija o no, tanto con el timolol como con otros agentes;⁵⁷ entre ellas, la actual CPF de latanoprost y timolol ha sido la más exhaustivamente estudiada. Un ensayo a simple ciego, controlado con placebo,⁵⁸ estableció que la máxima reducción de la PIO ocurría 6.4 horas después de la aplicación del medicamento, y que tal descenso se mantenía aún 24 y 48 horas después, en magnitud de 9.8 mm Hg y 5.7 mm Hg, respectivamente.

La CPF de latanoprost y timolol se comparó, en ensayos clínicos aleatorizados, con otras estrategias, que incluyen la administración de sus componentes como monoterapia o en combinación sin proporción preestablecida, y los regímenes mixtos con otros fármacos. Los datos publicados se resumen en la Tabla 1;⁵⁹⁻⁷² a continuación, se presenta una breve discusión de cada ensayo. En todos los casos, el tratamiento con la CPF se indicó 1 sola vez por día. Debe mencionarse la aparente discrepancia entre el efecto absoluto de los tratamientos, que difiere ampliamente entre los estudios; en general, tal disparidad se debe a que algunas comparaciones se realizaron con respecto a valores iniciales de la PIO sin tratamiento previo, y otras, en relación con mediciones en ojos que ya habían recibido tratamiento parcial. En relación con la importancia clínica, el descenso de tan solo 1 mm Hg de la PIO se asocia con 10% de enlentecimiento en la progresión de la enfermedad.^{73,74}

Más recientemente, tres estudios compararon el efecto de la CPF y de la monoterapia con latanoprost. El primero de ellos, que incluyó 348 pacientes en la población por intención de tratar, se centró en los enfermos cuya hipertensión ocular no podía controlarse adecuadamente mediante el latanoprost solo.⁶² Luego de recibir ese fármaco durante 28 días, los pacientes fueron asignados en forma aleatoria para continuar con la monoterapia ($n = 173$) o para recibir la CPF ($n = 175$), por un lapso de 21 días. El principal criterio de valoración, la proporción de pacientes con reducción ≥ 2 mm Hg de la PIO, indicó la ventaja de la CPF (79.4% versus 51.4%, $p < 0.001$); se observaron resultados similares, respecto de la superioridad de la CPF, para lograr descensos de la PIO ≥ 3 mm Hg, ≥ 4 mm Hg y ≥ 5 mm Hg. Además, un mayor número de los participantes que recibieron la CPF logró una PIO final ≤ 18 mm Hg ($p < 0.001$) y la disminución promedio de la presión también favoreció a ese grupo ($p < 0.001$).

En otro trabajo, Konstas y col.⁶³ compararon la monoterapia con latanoprost y la CPF, según un diseño cruzado. Luego de un período de 6 semanas sin ningún tratamiento, los pacientes ($n = 37$) fueron asignados al azar a cada régimen, durante 8 semanas. La PIO diurna promedio, correspondiente a $24.2 \text{ mm Hg} \pm 2.0 \text{ mm Hg}$ al inicio del estudio, se redujo a $16.7 \text{ mm Hg} \pm 2.1 \text{ mm Hg}$ y a $19.2 \text{ mm Hg} \pm 2.6 \text{ mm Hg}$, con la administración de la CPF y del latanoprost, respectivamente ($p < 0.001$). Incluso, las ventajas del uso de la formulación combinada fueron evidentes en cada uno de los seis puntos temporales

individuales que constituyeron la curva diurna de la PIO ($p < 0.001$ en cada punto temporal).

En el último estudio, Magacho y col.⁶⁴ examinaron los efectos del cambio por la CPF o el latanoprost solo, luego del tratamiento previo con alguno de varios regímenes combinados que contenían timolol (junto con dorzolamida, brimonidina o pilocarpina). Se evaluó la respuesta de 53 ojos, en 28 pacientes quienes, luego de un lapso de 30 días de lavado farmacológico (*wash-out*) de la formulación mixta previa, recibieron la CPF de latanoprost y timolol o el primer fármaco solo, durante otros 30 días. La reducción promedio de la PIO (\pm DE) fue 8.5 ± 3.5 mm Hg para el grupo tratado con la CPF, comparada con 7.7 ± 2.3 mm Hg en aquel que recibió latanoprost; esta diferencia no alcanzó significación estadística posiblemente debido, al menos en parte, al pequeño tamaño de la muestra.

CPF de latanoprost y timolol versus el uso paralelo de ambos fármacos

Diestelhorst y col.^{65,66} realizaron dos estudios en los cuales compararon la formulación de latanoprost y timolol en proporción fija, con regímenes terapéuticos que incluyeron ambos fármacos, pero administrados por separado. En el primero de esos trabajos,⁶⁵ la CPF se suministró por la mañana y la terapia combinada consistió en latanoprost

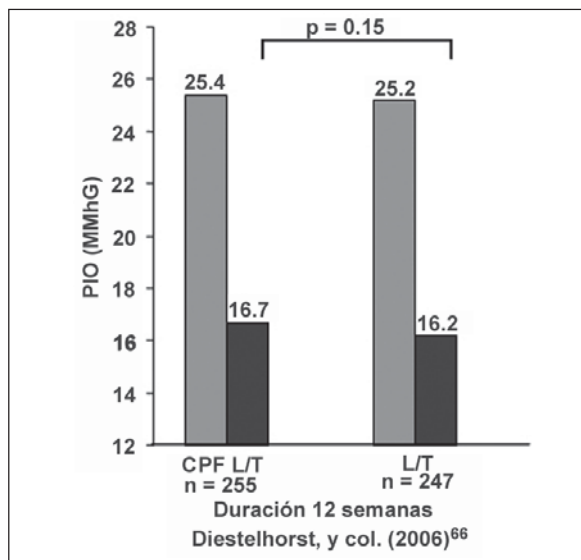


Figura 3. Presión intraocular (PIO) diurna promedio, no corregida, en pacientes tratados con la combinación de latanoprost y timolol en proporción fija versus igual combinación en paralelo.^{65,66}
AP: administración paralela; CPF: combinación en proporción fija; L: latanoprost al 0.005%; T: timolol al 0.5%.

1 vez por día, durante la tarde, y timolol 2 veces por día; para mantener el cegamiento de los pacientes, aquellos del grupo tratado con la CPF realizaron también 2 aplicaciones de placebo en la tarde. De acuerdo con un diseño cruzado, 190 individuos recibieron cada tratamiento durante 6 semanas. La PIO promedio inicial fue 16.9 mm Hg para ambos grupos, y correspondió a 17 mm Hg para quienes recibieron la CPF y a 15.9 mm Hg para el grupo asignado al régimen mixto ($p < 0.0001$). No fue posible deducir la falta de inferioridad de la CPF debido a que la diferencia de 1.1 mm Hg de la PIO diurna observada en las mediciones intraindividuales superó la variación máxima admisible, predeterminada, de 1.0 mm Hg. Los autores sugirieron que el fracaso para alcanzar la variable predefinida del estudio pudo relacionarse con la diferente cronología en la administración del latanoprost, ya que dicho

agente puede ser más eficaz por la tarde.⁷⁵ Además, Larsson⁵⁸ halló que el efecto máximo del tratamiento con la CPF ocurre 6 a 7 horas después de su aplicación, factor que pudo sesgar artificialmente los resultados, debido a los puntos temporales particulares elegidos para medir el valor de la PIO.

Para controlar esa posibilidad, los mismos autores realizaron un segundo estudio,⁶⁶ también basado en un diseño para demostrar ausencia de inferioridad, pero con la elección de 1.5 mm Hg como límite superior admisible del intervalo de confianza (IC) del 95% para la diferencia entre ambos tratamientos. En este ensayo, de 12 semanas de duración, se evaluaron 502 personas que fueron asignadas en forma aleatoria a las combinaciones en proporción fija o no prefijada. El régimen mixto se administró de igual modo que en el estudio previo,⁶⁵ mientras que la CPF se aplicó por la tarde, en lugar de la mañana. El descenso medio de la PIO diurna fue 8.7 mm Hg en el grupo tratado con la CPF, y 9.0 mm Hg en el que recibió los fármacos sin dosis prefijadas (diferencia entre ambos tratamientos: 0.3 mm Hg; IC del 95%: -0.1 mm Hg a 0.7 mm Hg; $p = 0.15$; Figura 3). Este estudio demostró la ausencia de inferioridad de la CPF, criterio que hubiera sido cumplido incluso si el límite superior admisible del IC se hubiera fijado en 1 mm Hg, como en el trabajo previo. Los autores concluyeron que el esquema de administración de la CPF por la tarde pudo haber contribuido a comprobar el criterio de ausencia de inferioridad. Dada la mayor simpleza de administración de la CPF, que implica una sola aplicación en lugar de tres por día, es probable que el cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes sea superior.

CPF de latanoprost y timolol versus combinaciones con otros principios activos

Combinación sin proporción fija de travoprost y brinzolamida

Martínez de la Casa y col.⁶⁷ asignaron, de manera aleatoria, a 44 pacientes para recibir la CPF de latanoprost y timolol, 1 vez por día durante la mañana, o la administración paralela de travoprost al 0.004%, 1 vez en el día por la tarde, y brinzolamida al 0.1%, 2 veces por día ($n = 22$ en cada grupo de tratamiento). La medicación previa empleada para tratar el glaucoma se retiró 1 a 4 semanas antes, de acuerdo con la vida media de cada agente farmacológico. Luego de 3 meses, la PIO media diurna (promedio de 3 mediciones a lo largo del día) descendió 7.1 mm Hg (29.1%) en el grupo al que se administró la combinación sin proporción fija, en comparación con 6.4 mm Hg (25.8%) en aquel con la CPF ($p = 0.015$; Figura 4a).

Combinación sin proporción fija de brimonidina y timolol

Dos estudios compararon la eficacia de la formulación de latanoprost y timolol en proporción fija, aplicada 1 vez por día, con brimonidina al 0.2% y timolol al 0.5%, sin proporción prefijada, 2 veces por día. En el primer trabajo, un ensayo cruzado realizado por Stewart y col.,⁶⁸ 32 pacientes fueron asignados al azar a cada tratamiento, durante 6 semanas, previa interrupción de la medicación para el glaucoma 30 días antes del ingreso al estudio. A partir de una PIO promedio inicial de 20.9 mm Hg, los pacientes que recibieron la CPF de latanoprost y timolol mostraron reducción media de 3 mm Hg, en comparación con 1.9 mm Hg en el grupo tratado con timolol y brimonidina ($p = 0.007$).

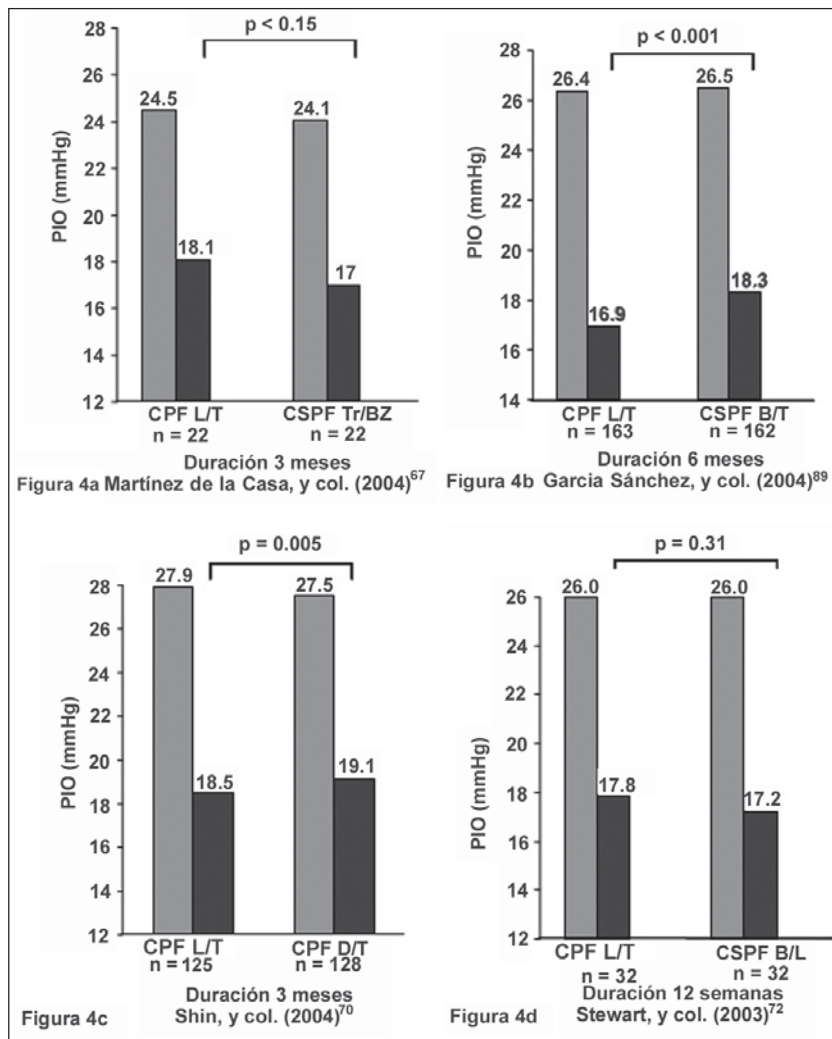


Figura 4. Presión intraocular (PIO) diurna promedio, no corregida, en pacientes tratados con la combinación de latanoprost y timolol en proporción fija versus otros agentes hipotensores oculares.⁶⁷⁻⁷²
 B: brimonidina al 0.2%; Bz: brinzolamida al 0.1%; CPF: combinación en proporción fija; CSPF: combinación sin proporción fija; D: dorzolamida al 2%; L: latanoprost al 0.005%; T: timolol al 0.5%; Tr: travoprost al 0.004%.

En el segundo de los trabajos mencionados,⁶⁹ 334 participantes fueron asignados, de manera aleatoria, a dos regímenes de tratamiento durante 6 meses. También en este caso, los resultados favorecieron a la formulación de latanoprost y timolol, la cual produjo un descenso promedio de 9.5 mm Hg de la PIO diurna en relación con sus valores iniciales, comparado con el de 8.3 mm Hg observado con la combinación de timolol y brimonidina ($p < 0.001$; Figura 4b).

Combinación en proporción fija de dorzolamida y timolol

Dos estudios compararon la CPF de latanoprost y timolol (administrada 1 vez por día) con dorzolamida al 2% y timolol al 0.5% (2 veces por día). En el ensayo de mayor tamaño, Shin y col.⁷⁰ asignaron al azar a 253 pacientes al tratamiento con alguno de los dos regímenes; luego de 3 meses de terapia, el descenso promedio de la PIO fue 9.4 mm Hg al emplear latanoprost y timolol, y 8.4 mm Hg cuando se usó dorzolamida y timolol ($p < 0.005$; Figura 4c). El segundo estudio tuvo diseño cruzado e incluyó 33 individuos; contó con períodos de tratamiento de 8 semanas con cada régimen, luego de una etapa de preinclusión de cuatro semanas, durante la cual los participantes recibieron timolol al 0.5%.⁷¹ La PIO diurna descendió, en promedio, 2.8 mm Hg con la combinación de latanoprost y timolol, y 3.2 mm Hg con el régimen alternativo, pero

estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.36$, prueba de la t).

Combinación sin proporción fija de brimonidina y latanoprost

Stewart y col.⁷² compararon la aplicación, 1 vez por día, de latanoprost y timolol combinados en proporción fija, con un régimen que incluyó brimonidina al 0.2%, 2 veces por día, y latanoprost al 0.005%, 1 sola vez en el día (Figura 4d). Se empleó un diseño cruzado, de 12 semanas de duración total, idéntico al empleado para evaluar la administración de brimonidina y timolol, sin proporción fija.⁶⁸ Sin embargo, en este caso no hubo diferencias significativas en la reducción del valor promedio de la PIO diurna.

Conclusiones generales de los ensayos comparativos

Si bien los diversos ensayos difieren en su diseño experimental, es posible identificar dos tendencias generales respecto de la eficacia: en todos los casos, excepto uno, la CPF de latanoprost y timolol fue superior a sus componentes administrados como monoterapia; de modo similar, con una sola salvedad, dicha formulación resultó igual o superior a la aplicación de sus principios activos en forma paralela o de otras combinaciones.

Una segunda cuestión, que requiere consideración adicional, es la cronología de la administración de la CPF, específicamente, si la aplicación durante la tarde es más eficaz que durante la mañana. En un trabajo acerca de la administración paralela de latanoprost y timolol, Konstas y col.⁷⁶ hallaron que la utilización durante la mañana tendía a proporcionar mejor control de la PIO vespertina, mientras que el esquema de dosificación por la tarde resultaba en mejor control matutino. En un ensayo reciente que comparó el tratamiento con latanoprost y timolol en proporción fija o no,⁶³ el esquema de administración durante la tarde se asoció con reducción significativa de la PIO en cada uno de los 6 puntos temporales evaluados a lo largo del día, con efecto más notable entre las 6 y las 10 de la mañana, para ambos regímenes. De modo similar, Diesthorst y col.⁶⁶ sugirieron que la demostración de la ausencia de inferioridad en su segundo trabajo pudo resultar beneficiada por la indicación de la CPF durante la tarde. Dada la especial importancia del control de la PIO durante las 24 horas, esta cuestión requiere confirmación.

Seguridad y tolerabilidad

En conjunto, el perfil de seguridad de la CPF de latanoprost y timolol es sumamente favorable, y se corresponde con el de sus componentes individuales. Como se describió más arriba, el timolol es un agente empleado desde hace mucho tiempo, sobre cuyo uso se tienen pocas pre-

cauciones, excepto por sus efectos sistémicos en pacientes con insuficiencia cardíaca o respiratoria. Se determinó que los análogos de las prostaglandinas, entre los cuales el latanoprost es el más exhaustivamente estudiado,^{77,78} tienen perfiles de seguridad y tolerabilidad generalmente aceptables, y que los principales efectos secundarios son el aumento de la pigmentación del iris, la hipertricosis a nivel de las cejas y la hiperemia conjuntival.^{5,20,79} Algunos estudios acerca de la histopatología y la morfología de muestras obtenidas mediante iridectomía, en pacientes tratados con latanoprost, revelaron de manera consecuente que existe aumento de la producción de melanina por los melanocitos del estroma del iris, en lugar de proliferación de los melanocitos mismos.^{70,81} Sin embargo, existe un informe sobre el incremento del contenido de melanina en las paredes vasculares y el estroma.⁸² En un estudio reciente, Cracknell y col.⁸³ comunicaron que, si bien las células pigmentadas son más numerosas en la red trabecular de los pacientes con glaucoma, este hecho no se relaciona con el tratamiento con latanoprost. La hiperemia conjuntival se presenta con frecuencia con el uso de cualquiera de los análogos de las prostaglandinas.⁷⁹ Ciertos estudios comparativos sugieren que el latanoprost puede causar menos hiperemia que el bimatoprost y que la CPF de travoprost y timolol.⁸⁴⁻⁸⁶ En un ensayo aleatorizado, a doble ciego, de grupos paralelos, los eventos adversos oculares más frecuentes luego de 1 año de tratamiento, es decir, inyección conjuntival, malestar ocular y prurito, fueron notificados por 14.4%, 6.5% y 4.8% de los pacientes que recibieron la CPF de travoprost y timolol, mientras que sólo lo fueron por 4%, 3.6% y 2.5% de aquellos tratados con la CPF de latanoprost y timolol.⁸⁶ No está aclarado completamente el mecanismo de inducción de la hiperemia.

Dos ensayos clínicos de gran tamaño, descritos más arriba,^{60,61} evaluaron detalladamente el perfil de seguridad de la CPF de latanoprost y timolol. Pfeiffer y col.⁶⁰ compararon dicha combinación y la monoterapia con sus componentes individuales, en una fase del estudio a doble ciego, de 6 meses de duración, que fue seguida por otra de tratamiento abierto con la misma CPF, durante 6 meses adicionales. Se observaron perfiles de seguridad similares, favorables, en todos los grupos de tratamiento, y los eventos adversos oculares más habituales fueron inflamación (5.5%), posible cambio del campo visual (4.8%), cataratas (1.8%), hiperpigmentación del iris (1.6%), disminución de la agudeza visual (1.6%), hiperemia (1.6%) e hipertricosis (1.4%). Los eventos a nivel sistémico incluyeron infección de las vías aéreas superiores (2.3%), síntomas semejantes a la gripe (2.1%), hipertensión (1.8%) y vértigo (1.4%). Durante la fase a doble ciego, los investigadores de los centros participantes notificaron hiperpigmentación del iris en 7 pacientes (2 de ellos tratados con la

CPF, 4 con el latanoprost y 1 con el timolol). Otros dos observadores independientes evaluaron el cambio en la pigmentación del iris mediante la comparación de fotografías tomadas al inicio del estudio y luego de finalizar las fases de doble ciego y de tratamiento abierto. En el examen posterior a la fase de doble ciego se observó incremento de la pigmentación del iris en 15% de los pacientes del grupo que recibió la CPF, en aproximadamente un cuarto de los sujetos tratados con el latanoprost solo y en 5% a 6% de aquellos que recibieron timolol. Tal como sería lógico, debido al tiempo más prolongado de tratamiento, tales porcentajes fueron aproximadamente 10% mayores después de los 6 meses adicionales de tratamiento abierto con la CPF en los individuos a quienes se había administrado inicialmente dicha combinación o latanoprost.

En el segundo trabajo mencionado, Higginbotham y col.⁶¹ también comunicaron un perfil general de tolerabilidad favorable, con eventos adversos de intensidad leve. A nivel ocular, tales eventos incluyeron inflamación (11%), hiperemia conjuntival (7%), visión borrosa (4%) y defectos del campo visual (4%), mientras que a nivel sistémico se notificaron cefaleas (4%) e infección de las vías aéreas superiores (7%); hubo 2 episodios de bradicardia en el grupo que recibió la CPF, y otros 2 de hipertensión. Al igual que en el trabajo de Pfeiffer y col.,⁶⁰ también se observaron cambios en la pigmentación del iris y en las cejas, aunque con frecuencia algo menor.

Finalmente, en un estudio de 12 meses de duración, con 369 pacientes con glaucoma, diseñado específicamente para analizar el problema de los cambios corneales inducidos por los agentes hipotensores oculares, Lass y col.⁸⁶ hallaron que la administración, ya sea de latanoprost, timolol o de su CPF, produjo modificación de la densidad celular o del espesor de la córnea en relación con su medición inicial.

Conclusiones

Los resultados de numerosos ensayos acerca de la eficacia y la seguridad de la CPF de latanoprost y timolol permiten extraer dos conclusiones: en primer lugar, que el descenso de la PIO obtenido con dicha CPF es semejante al efecto observado con la administración paralela de sus principios activos y, en segundo término, que el resultado de la CPF mencionada sobre la PIO es equiparable o superior al de otros regímenes combinados actualmente disponibles. Por estos hechos, sumados a la aplicación 1 sola vez por día y al perfil favorable de tolerabilidad, la CPF de latanoprost y timolol es una opción atractiva, que puede ofrecer la ventaja adicional del mejor cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes. Se requiere más investigación para determinar si la adhesión a un esquema de administración durante la tarde confiere algún beneficio agregado.

El autor ha recibido becas y honorarios de diversas compañías farmacéuticas: Alcon, Allergan, Merck, Pfizer y Eye Tech.

Bibliografía

1. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ 82(11):844-51, 2004.
2. Quigley HA. New paradigms in the mechanisms and

- management of glaucoma. Eye 19(12):1241-8, 2005.
3. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol 90(3):262-7, 2006.
4. European Glaucoma Society: Terminology and

- guidelines for glaucoma (2nd ed). European Glaucoma Society, Savona, Italy, 2003.
5. Lee DA, Higginbotham EJ. Glaucoma and its treatment: a review. Am J Health Syst Pharm 62(7):691-9, 2005.

6. Marquis RE, Whitson JT. Management of glaucoma: focus on pharmacological therapy. *Drugs Aging* 22(1):1-21, 2005.
7. Alm A, Widengård I, Kjellgren D, et al. Latanoprost administered once daily caused a maintained reduction of intraocular pressure in glaucoma patients treated concomitantly with timolol. *Br J Ophthalmol* 79:12-16, 1995.
8. Bucci MG, and the Italian Latanoprost Study Group. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost monotherapy versus latanoprost or pilocarpine in combination with timolol: a randomized, observer-masked multicenter study in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 8:24-30, 1999.
9. Gurwitz JH, Glynn RJ, Monane M, et al. Treatment for glaucoma: adherence by the elderly. *Am J Public Health* 83(5):711-6, 1993.
10. Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg* 26(3):233-6, 1995.
11. Konstas AG, Maskaleris G, Gratsionidis S, Sardelli C. Compliance and viewpoint of glaucoma patients in Greece. *Eye* 14 (Pt 5):752-6, 2000.
12. Chrai SS, Makoid MC, Eriksen SP, Robinson JR. Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. *J Pharm Sci* 63:333-8, 1974.
13. Fechtner RD, Realini T. Fixed combinations of topical glaucoma medications. *Curr Opin Ophthalmol* 15(2):132-5, 2004.
14. Feldman RM. An evaluation of the fixed-combination of latanoprost and timolol for use in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 5(4):909-21, 2004.
15. Brooks AMV, Gillies WE. Ocular β -blockers in glaucoma management. *Clinical pharmacological aspects. Drugs Aging* 2(3):208-21, 1992.
16. Perry CM, McGavin JK, Culy CR, Ibbotson T. Latanoprost: an update of its use in glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging* 20(8):597-630, 2003.
17. Rulo AH, Greve EL, Hoyng PF. Additive effect of latanoprost, a prostaglandin F_{2a} analogue, and timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 78(12):899-902, 1994.
18. Bron AM, Denis P, Nordmann JP, Rouland JF, Sellern E, Johansson M. Additive IOP-reducing effect of latanoprost in patients insufficiently controlled on timolol. *Acta Ophthalmol Scand* 79(3):289-93, 2001.
19. Basu S, Sjöquist B, Resul B, Stjernschantz JW. Corneal permeability to and ocular metabolism of phenyl substituted prostaglandin esters in vitro. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 50(4):161-8, 1994.
20. Stjernschantz JW. From PGF_{2a}-isopropyl ester to latanoprost: a review of the development of Xalatan: The Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42(6):1134-45, 2001.
21. Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Effects of PhXA41, a new prostaglandin F_{2a} analog, on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology* 100(9):1297-304, 1993.
22. Ziai N, Dolan JW, Kacere RD, Brubaker RF. The effects on aqueous dynamics of PhXA41, a new prostaglandin F_{2a} analogue, after topical application in normal and ocular hypertensive human eyes. *Arch Ophthalmol* 111(10):1351-8, 1993.
23. Weinreb RN, Toris CB, Gabelt BT, Lindsey JD, Kaufman PL. Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways. *Surv Ophthalmol* 47(Suppl 1):S53-64, 2002.
24. Dinslage S, Hueber A, Diestelhorst M, Krieglstein G. The influence of Latanoprost 0.005% on aqueous humor flow and outflow facility in glaucoma patients: a double-masked placebo-controlled clinical study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242(8):654-60, 2004.
25. Lindsey JD, Kashiwagi K, Boyle D, Kashiwagi F, Firestein GS, Weinreb RN. Prostaglandins increase proMMP-1 and proMMP-3 secretion by human ciliary smooth muscle cells. *Curr Eye Res* 15(8):869-75, 1996.
26. Hinz B, Rosch S, Ramer R, Tamm ER, Brune K. Latanoprost induces matrix metalloproteinase-1 expression in human nonpigmented ciliary epithelial cells through a cyclooxygenase-2-dependent mechanism. *FASEB J* 19(13):1929-31, 2005.
27. Ocklind A. Effect of latanoprost on the extracellular matrix of the ciliary muscle. A study on cultured cells and tissue sections. *Exp Eye Res* 67(2):179-91, 1998.
28. Sagara T, Gatton DD, Lindsey JD, Gabelt BT, Kaufman PL, Weinreb RN. Topical prostaglandin F_{2a} treatment reduces collagen types I, III, and IV in the monkey uveoscleral outflow pathway. *Arch Ophthalmol* 117(6):794-801, 1999.
29. Poyer JF, Millar C, Kaufman PL. Prostaglandin F_{2a} effects on isolated rhesus monkey ciliary muscle. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36(12):2461-5, 1995.
30. Yousufzai SYK, Ye Z, Abdel-Latif AA. Prostaglandin F_{2a} and its analogs induce release of endogenous prostaglandins in iris and ciliary muscles isolated from cat and other mammalian species. *Exp Eye Res* 63(3):305-10, 1996.
31. Yamaji K, Yoshitomi T, Ishikawa H, Usui S. Prostaglandins E₁ and E₂, but not F_{2alpha} or latanoprost, inhibit monkey ciliary muscle contraction. *Curr Eye Res* 30(8):661-5, 2005.
32. Ishii K, Tomidokoro A, Nagahara M, et al. Effects of topical latanoprost on optic nerve head circulation in rabbits, monkeys, and humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42(12):2957-63, 2001.
33. Georgopoulos GT, Diestelhorst M, Fisher R, Ruokonen P, Krieglstein GK. The short-term effect of latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow. *Acta Ophthalmol Scand* 80(1):54-8, 2002.
34. Liu CJ, Ko YC, Cheng CY, Chou JC, Hsu WM, Liu JH. Effect of latanoprost 0.005% and brimonidine tartrate 0.2% on pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 86(11):1236-9, 2002.
35. Sponsel WE, Paris G, Trigo Y, Pena M. Comparative effects of latanoprost (Xalatan) and unoprostone (Rescula) in patients with open-angle glaucoma and suspected glaucoma. *Am J Ophthalmol* 134(4):552-9, 2002.
36. Januleviciene I, Harris A, Kagemann L, Siesky B, McCranor L. A comparison of the effects of dorzolamide/timolol fixed combination versus latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in primary open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand* 82(6):730-7, 2004.
37. Zeitz O, Matthieser ET, Reuss J, et al. Effects of glaucoma drugs on ocular hemodynamics in normal tension glaucoma: a randomized trial comparing bimatoprost and latanoprost with dorzolamide. *BMC Ophthalmol* 5(1):6, 2005.
38. Larsson LI. Intraocular pressure over 24 hours after single-dose administration of latanoprost 0.005% in healthy volunteers. A randomized, double-masked, placebo controlled, cross-over single center study. *Acta Ophthalmol Scand* 79(6): 567-71, 2001.
39. Rácz P, Ruzsónyi MR, Nagy ZT, Gagyi Z, Bitó LZ. Around-the-clock intraocular pressure reduction with once-daily application of latanoprost by itself or in combination with timolol. *Arch Ophthalmol* 114(3):268-73, 1996.
40. Hedner J, Svedmyr N, Lundé H, Mandahl A. The lack of respiratory effects of the ocular hypotensive drug latanoprost in patients with moderate-steroid treated asthma. *Surv Ophthalmol* 41(Suppl 2):S111-5, 1997.
41. Linden C, Nuija E, Alm A. Effects on IOP restoration and blood-aqueous barrier after long-term treatment with latanoprost in open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 81(5):370-2, 1997.
42. Timoptic [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; 2002.
43. Coakes RL, Brubaker RF. The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure. In the normal eye. *Arch Ophthalmol* 96(11):2045-8, 1978.
44. Yablonski ME, Zimmerman TJ, Waltman SR, Becker B. A fluorophotometric study of the effect of topical timolol on aqueous humor dynamics. *Exp Eye Res* 27(12):135-42, 1978.
45. Zimmerman TJ, Harbin R, Pett M, Kaufman HE. Timolol and facility of outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16(17):623-624, 1977.
46. Sonntag JR, Brindley GO, Shields MB. Effect of timolol therapy on outflow facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17(13):293-6, 1978.
47. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol: a β -adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 95(4):601-4, 1977.
48. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol: Dose response and duration of action. *Arch Ophthalmol* 95(4):605-7, 1977.
49. Amyot M, Blondeau P. Timolol maleate. Pharmacology and review of the literature. *Can J Ophthalmol* 14(3):208-14, 1979.
50. Kim JW, Smith PH. Timolol-induced bradycardia. *Anesth Analg* 59:301, 1980.
51. McMahon CD, Shaffer RN, Hoskins HD Jr, Hetherington J Jr. Adverse effects experienced by patients taking timolol. *Am J Ophthalmol* 88(4):736-8, 1979.
52. Calissendorff B, Sjöquist B, Högberg G, Grunget-Lowerud A. Bioavailability in the human eye of a fixed combination of latanoprost and timolol compared to monotherapy. *J Ocul Pharmacol Ther* 18(2):127-31, 2002.
53. Sjöquist B, Stjernschantz J. Ocular and systemic pharmacokinetics of latanoprost in humans. *Surv Ophthalmol* 47(Suppl 1):S6-S12, 2002.
54. Korte JM, Kaila T, Saari KM. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240(6):430-5, 2002.
55. Villumsen J, Alm A. The effect of adding prostaglandin F₂ alpha-isopropylester to timolol in patients with open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 108(8):1102-5, 1990.
56. Lee PY, Shao H, Camras CB, Podos SM. Additivity of prostaglandin F_{2alpha}-1-isopropyl ester to timolol in glaucoma patients. *Ophthalmology* 98(7):1079-82, 1991.
57. Higginbotham EJ, Diestelhorst M, Pfeiffer N, Rouland JF, Alm A. The efficacy and safety of unfixed and fixed combinations of latanoprost and other antiglaucoma medications. *Surv Ophthalmol* 47(Suppl 1):S133-40, 2002.
58. Larsson LI. The effect on diurnal intraocular pressure of the fixed combination of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% in patients with ocular hypertension. *Acta Ophthalmol Scand* 79(2):125-8, 2001.
59. Diestelhorst M, Almgård B. Comparison of two fixed combinations of latanoprost and timolol in open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 236(8):577-81, 1998.
60. Pfeiffer N, for the European Latanoprost Fixed Combination Study Group. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240(11):893-9, 2002.
61. Higginbotham EJ, Feldman R, Stile SS, Dubiner H, for the Fixed Combination Investigative Group. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy. One-year randomized trial. *Arch Ophthalmol* 120(7):915-22, 2002.
62. Olander K, Zimmerman TJ, Downes N, Schoenfelder J and the Xalacom/Latanoprost Study Group. Switching from latanoprost to fixed-combination latanoprost-timolol: a 21-day, randomized, double-masked, active-control study in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ther* 26(10):1619-29, 2004.
63. Konstas AG, Boboridis K, Tzetzis D, Kallinderis K, Jenkins JN, Stewart WC. Twenty-four-hour control with latanoprost-timolol-fixed combination therapy vs latanoprost therapy. *Arch Ophthalmol* 123(7):898-902, 2005.
64. Magacho L, Reis R, Shetty RK, Santos LC, Avila MP. Efficacy of latanoprost or fixed-combination latanoprost-timolol in patients switched from a combination of timolol and a nonprostaglandin medication. *Ophthalmology* 113(3):442-5, 2006.
65. Diestelhorst M, Larsson LI, for the European Latanoprost Fixed Combination Study Group. A 12-week study comparing the fixed combination of latanoprost and timolol with the concomitant use of the individual components in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 88:199-203, 2004.
66. Diestelhorst M, Larsson LI, and the European-Canadian Latanoprost Fixed Combination Study Group. A 12-week, randomized, double-masked, multicenter study of the fixed combination of latanoprost and timolol in the evening versus the individual components. *Ophthalmology* 113(1):70-6, 2006.
67. Martínez de la Casa JM, Castillo A, García Feijóo J, Méndez Hernández C, Fernández Vidal A, García Sánchez J. Concomitant administration of travoprost and brinzolamide versus fixed latanoprost/timolol combined therapy: three-month comparison of efficacy and safety. *Curr Med Res Opin* 20(9):1333-9, 2004.
68. Stewart WC, Stewart JA, Day D, Sharpe ED. Efficacy and safety of timolol maleate/latanoprost fixed combination versus timolol maleate and brimonidine given twice daily. *Acta Ophthalmol Scand* 81(3):242-6, 2003.
69. García Sánchez J, Rouland JF, Spiegel D, et al. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with the unfixed combination of brimonidine and timolol in patients with elevated intraocular pressure. A six-month, evaluator-masked, multicentre study in Europe. *Br J Ophthalmol* 88(7):877-83, 2004.
70. Shin DH, Feldman RM, Sheu WP, and members of the Fixed Combination Latanoprost/Timolol Study Group. Efficacy and safety of fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 111(2):276-82, 2004.
71. Konstas AG, Kozobolis VP, Lallou N, Christodoulakis E, Stewart JA, Stewart WC. Daytime diurnal curve comparison between the fixed combinations of latanoprost 0.005%/timolol maleate 0.5% and dorzolamide 2%/timolol maleate 0.5%. *Eye* 18(12):1264-9, 2004.

Aspectos clínicos y moleculares relevantes del síndrome de Marfan

Marfan's syndrome. Relevant clinical and molecular aspects. Knowledge obtained from the follow-up of one family throughout three consecutive generations



Ramón Nicasio Herrera, Columnista Experto de SIIC
Jefe de Sala VI, Hospital Centro de Salud "Zenón Santillán",
San Miguel de Tucumán, Argentina

Héctor Lucas Luciardi, Doctor en Medicina, Magister en Trombosis, Hospital Centro de Salud Zenón Santillán, San Miguel de Tucumán, Argentina

Julio Argentino Miotti, Especialista en Medicina Interna, Hospital Centro de Salud Zenón Santillán, San Miguel de Tucumán, Argentina

Silvia Graciela Ragone, Especialista en Medicina Interna, Hospital Centro de Salud Zenón Santillán, San Miguel de Tucumán, Argentina

D'Jilmar Reyes Grados, Especialista en Medicina Interna, Hospital Centro de Salud Zenón Santillán, San Miguel de Tucumán, Argentina

Roque Carrero Valenzuela, Profesor Adjunto de la Catédra de Genética, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Argentina

Abstract

Marfan's syndrome (MS) is an inherited, autosomal dominant disorder of connective tissue affecting primarily the eyes, and the musculoskeletal and cardiovascular systems. Cardiovascular complications are the primary cause of morbidity and mortality. SM is caused by mutation in the fibrillin 1 (FBN1) gene, though other important disease factors are currently emerging. Attempts to establish genotype-phenotype correlations have been difficult due to the wide range of clinical manifestations of this illness. The familial approach is particularly useful because it allows to define the variability range and to exclude allelic conditions, provided a long enough follow-up is conducted. Studies on the molecular basis of MS allowed a better diagnosis, a more precise prognosis and potentially more effective therapeutic interventions, as well as a better genetic counseling.

Key words: Marfan syndrome, genetic, clinical aspects, fibrillin 1, genetic counseling



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Resumen

El síndrome de Marfan (SM) es un trastorno genético del tejido conectivo, autosómico dominante, que afecta principalmente los sistemas ocular, musculoesquelético y cardiovascular. Las complicaciones cardiovasculares son las principales causas de morbimortalidad. La patogenia del SM se debe a mutaciones en el gen de fibrilina 1 (FBN1) aunque actualmente emergen otros factores patogénicos de importancia. Los intentos de establecer correlaciones genotipo/fenotípicas han sido dificultosos por la gran variabilidad clínica de la enfermedad. El enfoque familiar resulta particularmente útil ya que permite definir el rango de variabilidad y excluir trastornos alélicos, siempre y cuando sea complementado por un seguimiento lo suficientemente prolongado. El estudio de las bases moleculares del SM posibilitó perfeccionar el diagnóstico, precisar el pronóstico, proponer intervenciones terapéuticas más efectivas y brindar mejor asesoramiento genético.

Palabras clave: síndrome de Marfan, genética, aspectos clínicos, fibrilina 1, asesoramiento genético

Introducción

El síndrome de Marfan o síndrome de Marfan tipo I (SM) es un trastorno genético del tejido conectivo con una incidencia de 1/5 000, independiente de factores étnicos o geográficos. Se trata de una afección de herencia autosó-

Recepción: 20/11/2006 - Aprobación: 27/6/2007
Primera edición, www.sicisalud.com: 5/7/2007

Enviar correspondencia a: Ramón Nicasio Herrera. Marcos Paz 796 3ºD, CP 4000, San Miguel de Tucumán, Argentina
nicasioherrera@arnet.com.ar

mica dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable, que compromete con igual frecuencia a mujeres y varones y cuyas manifestaciones clínicas en general son dependientes de la edad.¹ Estas involucran principalmente los sistemas ocular, musculoesquelético y cardiovascular; las causas principales de muerte prematu-

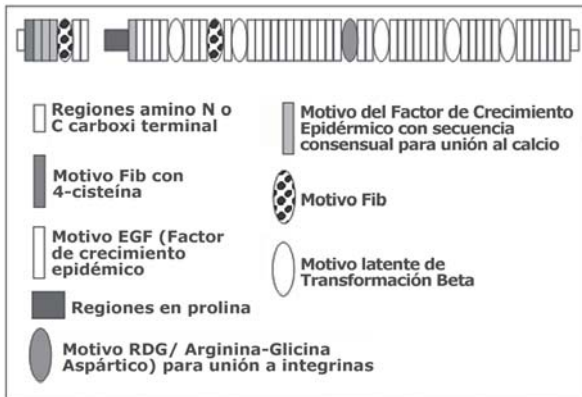


Figura 1. Estructura de la fibrilina 1 (reproducida de Herrera RN y col. Revista de la FAC. 33(1), 2004.

ra en el SM son la dilatación de la raíz de la aorta y de la aorta ascendente, responsables de la incompetencia valvular, de su disección y la insuficiencia cardíaca producida generalmente por insuficiencia mitral o aórtica.²

A partir de 1990, el descubrimiento de las bases moleculares del SM permitió no solamente comenzar a incorporar el diagnóstico por ADN a los recursos clínicos disponibles, robustecer el diagnóstico diferencial, comprender mejor la patogenia de la afección, e incluso proponer intervenciones terapéuticas más efectivas.

El presente trabajo tiene dos objetivos: 1) Presentar la información clínica lograda mediante el seguimiento de una familia afectada por el SM a través de tres generaciones, con el objeto de ilustrar nuestro abordaje de la variedad fenotípica con la ayuda de los cambiantes criterios de diagnóstico. 2) Sintetizar los avances clínicamente más relevantes en el conocimiento de los aspectos moleculares y su proyección sobre el diagnóstico diferencial y la patogenia del SM.

Síndrome de Marfan

Aspectos moleculares

El SM se debe a mutaciones en el gen de la fibrilina 1 (*FBN1*).³ El gen *FBN1* está en 15q21.1, comprende 235 kilobases (kb) de ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico y tiene 65 exones, a partir de los cuales se genera un ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de aproximadamente 10 Kb.^{1,2} El propéptido que resulta de la traducción de ese ARNm es la profibrilina 1, y el producto proteico maduro correspondiente es la fibrilina 1, una glucoproteína monomérica de aproximadamente 320 kilodaltons que se encuentra en la matriz extracelular (Figura 1).

La base de datos universal de mutaciones de *FBN1* actualizada al 22-9-03 contenía 601 a 604 entradas.⁴ La Tabla 1 clasifica esas mutaciones según su localización o extensión, naturaleza y efectos. Se describieron mutaciones en cada uno de los 65 exones, pero su distribución muestra preferencias significativas: en el 12.81% de 601 mutaciones afectó a los exones 13, 25, 26 o 27 ($p < 0.001$), en el 9.81% a los exones 15, 21, 28 o 65 ($p < 0.01$), y en el 6.49% a los exones 1, 7, 43, 45, 62 o 64.

Sin embargo, el espectro mutacional completo todavía no está definido. Además de los casos aislados, existen

por lo menos tres series importantes de mutaciones no incluidas en la base de datos universal,⁵⁻⁷ por lo que cabe esperar que las estimaciones de la heterogeneidad alélica del SM debida a mutaciones en *FBN1* continúen modificándose.

Los intentos de establecer correlaciones genotipo-fenotípicas tropezaron con la gran variabilidad en la edad de aparición de la enfermedad, en la afección de los diversos órganos y sistemas y en la gravedad clínica, asociada a las diferentes mutaciones. Lo que se ha logrado definir es que:¹

- mutaciones en diferentes motivos estructurales y en diferentes regiones del gen pueden producir los mismos efectos globales;
- mutaciones idénticas en diferentes regiones pueden implicar gravedad diferente;
- mutaciones idénticas en secuencias ligadoras de calcio pueden implicar fenotipos diferentes, dependiendo del tipo de dominio en el que tengan lugar;
- las mutaciones involucradas en el SM clásico y grave atípico difieren de las que dan lugar al SM neonatal, aunque estén en los exones 24-32;
- las mutaciones asociadas con el SM neonatal se concentran en los exones 24-32;
- las formas leves, sin disección, suelen asociarse con mutaciones en los exones 59 a 65, implican introducción de nuevas cisteínas, ambos casos a la vez.

Diagnóstico diferencial

La identificación de las bases moleculares del SM y otros fenotipos relacionados permitió comenzar a distinguir con mayor certeza entre las variantes de expresividad y trastornos alélicos, asociados todos a mutaciones en *FBN1* (fibrilopatías), y los síndromes atribuibles a la mutación de otros genes:^{8,9}

- entre los primeros se distinguen el síndrome de Marfan neonatal, el síndrome MASS (prolapso de la válvula mitral, miopía, dilatación aórtica leve y no progresiva, y hallazgos no específicos en piel y esqueleto), el síndrome de prolapso de la válvula mitral con manifestaciones esqueléticas leves, y el síndrome de la subluxación familiar del cristalino;
- entre los segundos se distinguen el síndrome de Beals (aracnodactilia contractural congénita) (*FBN2*, en 5q23-q31), síndrome de aneurisma torácico y disección aórtica familiar (*TAAD1*, en 11q23.3-q24), síndrome de Ehlers-Danlos IV (*COL3A1* en 2q31), homocistinuria (*CBS* en 21q22.3), síndrome de Loey-Dietz (también llamado SM II) (*TGFBR1* y 2, en 9q33-q34 y 3p22, respectivamente), síndrome de Stickler tipo I (*COL2A1* en 12q13.11-q13.2) y síndrome X frágil (*FMR1* en Xq27.3);

TABLA 1. Mutaciones en *FBN1* registradas en la base de datos universal.

| Localización o extensión | Naturaleza | Efecto | Número |
|-------------------------------|---|---|--------|
| Intraexónicas | Sustituciones | Cambio de un aminoácido por otro | 367 |
| | | Terminación prematura | 68 |
| | Deleciones | Cambio local y corrimiento del marco de lectura | 67 |
| | Inserciones | | 30 |
| En señales para el ensamblaje | Sustituciones, inserciones o deleciones | Exclusión de exones con o sin mutación exónica o corrimiento, inclusión de intrones o criptoensamblaje* | 69 |
| Multisexónicas | Deleciones** | Cambio local | 3 |

* De acuerdo con Robinson y col.²

** No está claro si estas tres deleciones están contadas o no entre las 601 anteriores.

- los síndromes de Shprintzen-Goldberg y Weil-Marchesani autosómico dominante constituyen una categoría especial, porque al menos algunos casos se deberían a mutaciones en *FBN1*.

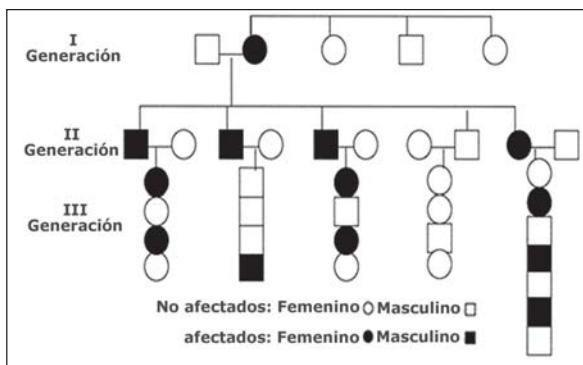


Figura 2. Genealogía de la familia estudiada con síndrome de Marfan.

Patogenia

En cuanto al papel patogénico de las mutaciones en *FBN1*, los hallazgos experimentales más recientes restaron importancia al denominado efecto dominante negativo a favor de la haploinsuficiencia. En efecto, se comprobó que la sobreexpresión de *FBN1* C1039G, un alelo mutante introducido en un ratón poseedor de dos copias normales de *FBN1* no logra causar anomalías vasculares evidentes en el heterocigota C1039G/+; lo que sí produce es la expresión de un alelo normal introducido en el ratón heterocigota que "rescata" el fenotipo normal, lo que sugiere que las anomalías fenotípicas se deben a haploinsuficiencia del alelo normal.¹⁰

La demostración de una relación funcional entre la fibrilina 1 y la señalización intracelular activada por el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), permitió la exploración de novedosas hipótesis patogénicas en torno del síndrome de Marfan y trastornos similares del tejido conectivo.¹¹ La fibrilina 1 dirige el TGF-β a sitios específicos de la matriz extracelular en los que causa una concentración elevada del complejo inactivo y controla su activación, por lo que la deficiencia de fibrilina 1 actuaría aumentando la biodisponibilidad del TGF-β activo. Esta hiperactivación secundaria se demostró en el ratón heterocigota C1039G/+ y

asociada a la expresión consecuentemente aumentada de numerosos genes que intervienen en la proliferación y supervivencia celular; más aun, mediante el uso de antagonistas del TGF-β se logró "rescatar" el fenotipo normal *in vivo*.^{12,13} Esto llevó a proponer la sustitución terapéutica de los betabloqueantes por bloqueantes de los receptores AT1 (por ej.: losartán) con la idea de aprovechar sus efectos hipotensor y atenuador de la señalización intracelular mediada por TGF-β para prevenir más eficazmente la progresión de los aneurismas aórticos en el SM.¹⁴

Se está investigando el posible papel de factores patogénicos adicionales en el SM. Por ejemplo, a la evidencia *in vitro* lograda antes de que las mutaciones en *FBN1* incrementen la sensibilidad de las microfibrillas a la proteólisis (efecto dominante negativo)¹⁵ se suma la demostración de expresión aumentada de metaloproteinasas asociada al incremento de la señalización intracelular mediada por TGF-β en la duramadre y en la pared aórtica del ratón heterocigota C1039G/+¹⁶ y la de que los fragmentos recombinantes de fibrilina 1 que contienen el motivo de unión con la integrina, RGD (arginina-glicina-ácido aspártico) y péptidos sintéticos con el mismo motivo, incrementan la expresión de las metaloproteinasas de la

Tabla 2. Pacientes con SM con manifestaciones cardiovasculares.

| | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 |
|----------------------------------|---|---|--|
| Edad y sexo | 50 F | 46M | 37M |
| Generación | 1° | 2° | 2° |
| Datos clínicos relevantes | Hábito marfanoide Subluxación de cristalino Aracnodactilia Hiperlaxitud ligamentaria Pectum excavatum Tumor abdominal pulsátil inferoumbilical | Hábito marfanoide Amaurosis bilateral Aracnodactilia Soplo diastólico | Hábito marfanoide Hiperlaxitud ligamentaria Pectum carinatum <i>Ectopia lentis</i> Ingurgitación yugular R3 (+) |
| Exámenes complementarios | ECG: HBAI, HVI Eco Doppler abdominal: aneurisma de Ao Abd Infrarrenal de 8 cm de diámetro que compromete la arteria iliaca derecha | CPK-CPK MB (+) > 650 ECG: supradesnivel de ST (DII, DIII, AVF) Rx tórax: dilat de Ao Asc Eco transesofágico: dilat Ao. Asc con raíz de Ao de 54 mm Insuf Ao moderada Arteriografía: disección aórtica | Rx tórax: dilat Ao. Asc. Eco transesofágico: disección de Ao tipo A, dilat de raíz de Ao de 50 mm, Insuf Ao moderada a grave Arteriografía: disección Ao |
| Compromiso cardiovascular | Aneurisma de aorta abdominal infrarrenal | Disección aórtica tipo A IAM posteroinferior | Disección aórtica tipo A |
| Tratamiento | Quirúrgico: <i>bypass</i> aortobifemoral | Quirúrgico: operación de Bentall-De Bono | Médico: betabloqueantes |
| Evolución | Sin complicaciones a 25 años de seguimiento | Sin complicaciones a 15 años de seguimiento | Obito por ruptura aórtica |
| | Caso 4 | Caso 5 | Caso 6 |
| Edad y sexo | 46 F | 23 F | 20 F |
| Generación | 2° | 3° | 3° |
| Datos clínicos relevantes | Estrabismo Subluxación de cristalino Escoliosis Aracnodactilia Hábito marfanoide Soplo sistólico | <i>Ectopia lentis</i> Aracnodactilia Hábito marfanoide Pectum excavatum Clic mesostólico Soplo telesistólico | Hábito marfanoide Pectum excavatum Hiperlaxitud ligamentaria <i>Ectopia lentis</i> Aracnodactilia Clic mesostólico Soplo telesistólico |
| Exámenes complementarios | Rx tórax: dilat Ao Rx dorsolumbar: escoliosis y espondilolistesis Ecocardiograma: dilat Ao, raíz de aorta de 43 mm, Insuficiencia aórtica leve | Eco Doppler: prolapso de valvula mitral con dilatación de la raíz de aorta (40 mm) Insuficiencia mitral leve | Eco Doppler: Prolapso de valvula mitral Dilatación de la raíz de aorta (38 mm) Insuficiencia mitral leve |
| Compromiso cardiovascular | Insuficiencia aórtica leve Dilatación aórtica | Prolapso de valvula mitral Dilatación aórtica | Prolapso de valvula mitral Dilatación aórtica |
| Tratamiento | Betabloqueantes | Betabloqueantes | Betabloqueantes |
| Evolución | Sin complicaciones a 21 años de seguimiento | Sin complicaciones a 8 años de seguimiento | Sin complicaciones a 8 años de seguimiento |

matriz MMP 1 y MMP 3 en cultivos de fibroblastos dérmicos. En base a todo ello se sugirió que los fragmentos de fibrilina 1 podrían tener un efecto patogénico propio en el síndrome de Marfan mediante la sobreexpresión de metaloproteinasas de la matriz, las cuales a su vez causarían la desintegración progresiva de las microfibrillas.¹⁷

Pacientes y métodos

Durante un período de 26 años (marzo 1980-marzo 2006) se estudió una familia integrada por 38 personas (20 mujeres y 18 varones) por tres generaciones sucesivas. A 13 de sus miembros (34.2%) se les diagnosticó SM; 7 mujeres y 6 varones. Seis de ellos (46.1%), 4 mujeres y 2 varones, presentaron manifestaciones cardiovasculares: 4 mujeres y 2 varones (Figura 2). El seguimiento promedio fue de 16 años. La edad media fue de 33.3 años.

Para el diagnóstico de SM se utilizaron como criterios de inclusión, desde 1980 a 1988, los de Pyeritz y McKusick,¹⁸ que proponen la presencia de dos o preferentemente tres alteraciones clásicas (oculares, esqueléticas y cardiovasculares), más la presencia de historia familiar de la enfermedad. Desde 1988 hasta 1996 se utilizaron los criterios de Beighton y col.¹⁹ que establecen la existencia de un pariente de primer grado inequívocamente afectado y el compromiso de dos sistemas con al menos un criterio mayor para el diagnóstico de SM. Se considera criterio mayor de la *ectopia lentis*, dilatación de la aorta proximal, disección aórtica y ectasia dural.

Debido a que los criterios de De Paepe y col.²⁰ que se utilizan actualmente fueron publicados en 1996 (ya todos nuestros casos habían sido diagnosticados) sólo pudieron aplicarse retrospectivamente los criterios clínicos, reconfirmándose en todos los casos el diagnóstico de SM. El antecedente familiar de SM, la presencia de un criterio mayor (*ectopia lentis*, dilatación de la aorta proximal, disección aórtica y ectasia dural), o cuatro de los ocho criterios musculoesqueléticos mayores, o la presencia de dos criterios mayores y al menos dos menores de los musculoesqueléticos, son necesarios para confirmar el diagnóstico de SM por esta clasificación.

Resultados

En la Tabla 2 se detallan las características clínicas de los 6 individuos (46.1%) que presentaron manifestaciones cardiovasculares (4 mujeres y 2 varones).

Ante la sospecha clínica de compromiso cardiovascular, el diagnóstico fue confirmado con eco Doppler cardíaco o transesofágico, con arteriografía o con ambos métodos. La conducta adoptada fue tratamiento médico (beta-bloqueantes) asociado con tratamiento quirúrgico, sólo se realizó en uno de los casos la operación de Bentall De Bono (Tabla 2).

Los 7 casos con SM sin compromiso cardiovascular correspondieron a pacientes con SM con alteraciones musculoesqueléticas aisladas que presentaron manifestaciones típicas a nivel ocular (*ectopia lentis*, miopía) y musculoesquelético (talla alta, hiperlaxitud ligamentaria, *pectum excavatum* o *carinatum*, escoliosis, etc.). El seguimiento promedio de los pacientes con SM y alteraciones cardiovasculares fue de 16 años a partir del diagnóstico, controlados una vez por año con eco Doppler cardíaco o transesofágico.

Discusión

El SM tiene gran variabilidad en su expresión fenotípica; sin embargo, a la luz del fenotipo clásico sorprende el escaso número de los informes diagnósticos de este síndrome durante la vida.²¹

Se entiende por compromiso cardiovascular grave la disección o dilatación aórtica, insuficiencia aórtica, mitral o tricuspídea que produzcan insuficiencia cardíaca.

Según la expresión fenotípica, en el primer caso de esta serie se diagnosticó SM clásico con alteraciones cardiovasculares no graves; en los casos 2, 3 y 4, SM clásico con manifestaciones cardiovasculares graves, y los casos 5 y 6 correspondieron al síndrome MASS.

El primer caso informado en este trabajo corresponde a una paciente con aneurisma de aorta abdominal sin compromiso de la aorta ascendente, fenómeno destacable porque la dilatación aórtica se produce principalmente en la raíz de la aorta y en la aorta ascendente proximal. Probablemente esto se debe a que el segmento aórtico proximal está compuesto en un 60% por elastina, en contraposición con la aorta abdominal en la cual la elastina representa sólo el 20%-30% del espesor de la pared.²²

En los pacientes con SM el diámetro aórtico aumenta con la edad, disminuye su distensibilidad y aumenta su índice de rigidez y la velocidad pico de flujo. Esto produce ruptura y separación de las fibras de elastina en las paredes de la aorta. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que las alteraciones de las propiedades elásticas preceden a la dilatación.²⁶

Actualmente se describió una potencial vía de desregulación del TGF- β que explicaría los cambios moleculares que pueden llegar a producir dilatación y aneurisma de aorta.

El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) es secretado biológicamente inactivo desde su almacenamiento en la matriz extracelular como un complejo inactivo denominado gran complejo latente del TGF- β (complejo LLC), consistente en complejos de TGF- β homodiméricos, asociados a un péptido latente (LAP) y a un TGF- β latente unido a una proteína 1 (LTBP-1). La desregulación de la señal del TGF- β resulta en mutaciones en la fibrilina 1 –TGF- β R1 o TGF- β R2– produciendo una alteración en la respuesta genética del FCT- β con cambios degenerativos en la pared de los vasos; que llevan a la formación de aneurisma o disección.²⁷ A menudo la insuficiencia aórtica está presente en adultos, con un diámetro de la raíz de la aorta mayor de 50 mm, pero puede no presentarse aun con un diámetro superior a 60 mm. El riesgo de disección aórtica aumenta con el calibre de la aorta y es infrecuente con un diámetro menor de 55 mm en el adulto.²¹ El segundo caso presentó disección aórtica tipo A con dilatación de la raíz de la aorta de 54 mm e insuficiencia aórtica moderada; el caso 3 presentó disección aórtica tipo A con dilatación de la raíz de la aorta de 56 mm e insuficiencia aórtica moderada a grave; el caso 4, insuficiencia aórtica de grado leve con dilatación de la raíz de la aorta de 42 mm. Los casos 5 y 6, con prolapso de válvula mitral, presentaron concomitantemente dilatación de la raíz de la aorta (40 mm y 38 mm, respectivamente) e insuficiencia mitral de grado leve, clínica y ecográfica. Existe indicación de cirugía con un diámetro de raíz de aorta mayor de 50-55 mm (en adultos o niños) o con una velocidad de crecimiento de 10 mm por año o regurgitación aórtica progresiva. Los pacientes con antecedentes familiares de disección aórtica deben ser intervenidos quirúrgicamente cuando se encuentran en el extremo inferior de dicho intervalo.^{20,23} Cuando la cirugía se realiza por dilatación aórtica se puede efectuar anuloplastia mitral si coexiste insuficiencia mitral moderada o grave.^{24,25} Todos los pacientes con SM que presentaron manifestaciones cardiovasculares (n = 6) fue-

ron tratados con betabloqueantes en dosis inotrópicas negativas para reducir la progresión de la dilatación aórtica y disminuir el riesgo de disección. El uso de betabloqueantes está avalado por estudios prospectivos que demostraron una reducción en la tasa de dilatación aórtica y en el riesgo de disección.²⁵

Conclusiones

La variabilidad fenotípica del SM y la existencia de numerosas entidades genéticamente individualizables cuyos fenotipos se superponen a aquella, obligan a extremar la minuciosidad al abordar la descripción clínica de

estos pacientes. El enfoque familiar resulta particularmente útil porque permite definir el rango de variabilidad y excluir trastornos alélicos, siempre y cuando sea complementado por un seguimiento lo suficientemente prolongado.

Finalmente, si bien el espectro mutacional asociado al SM y demás entidades a considerar en el diagnóstico diferencial aún no se conoce totalmente, es importante recurrir al diagnóstico molecular siempre que ello sea posible para perfeccionar el diagnóstico, precisar el pronóstico, identificar casos no penetrantes y fenocopias y fundamentar mejor el asesoramiento genético.

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Robinson PN, Booms P, Katzke S et al. Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan Syndrome and related fibrillinopathies. *Hum Mutat* 20:153-161, 2002.
- Robinson PN, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan's syndrome and related microfibrilopathies. *J Med Genet* 37:9-25, 2000.
- Loeys B, De Backer J, Van Acker P et al. Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat* 24(2):140-6, 2004.
- Universal Marfan Database. www.umd.be:2030/ Consulta realizada el 3-2-6.
- Biggin A, Holman K, Brett M et al. Detection of thirty novel FBN1 mutations in patients with Marfan Syndrome or related fibrillinopathy. *Hum Mutat* 23(1):99, 2004.
- Arbustini E, Grasso M, Ansaldi S et al. Identification of sixty-two novel and twelve known FBN1 mutations in eighty-one unrelated probands with Marfan Syndrome and other fibrillinopathies. *Hum Mutat* 26(5):494, 2005.
- Rommel K, Karck M, Haverich A et al. Identification of 29 novel and nine recurrent Fibrillin-1 (FBN1) mutations and genotype-phenotype correlations in 76 patients with Marfan Syndrome. *Hum Mutat* 26(6):529-39, 2005.
- Dietz HC. Marfan Syndrome, en *Gene Reviews* www.genetests.org, 2005. Consulta realizada el 9-4-0.
- On-Line Mendelian Inheritance in Man, www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=omim, Consulta realizada el 9-4-06.
- Judge D, Biery NJ, Keene DR et al. Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan Syndrome. *J Clin Inv* 114(2):172-81, 2004.
- Boileau C, Jondeau G, Mizuguchi T et al. Molecular genetics of Marfan Syndrome. *Curr Opin Cardiol* 20(3):194-200, 2005.
- Neptune E, Frischmeyer PA, Arking DE et al. Dysregulation of TGF-Beta activation contributes to pathogenesis in Marfan Syndrome. *Nat Genet* 33(3):407-11, 2003.
- Ng C, Cheng A, Myers LA et al. TGF-b-Dependent Pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan Syndrome. *J Clin Inv* 114(11):1586-92, 2004.
- Dietz HC et al. Recent progress towards a molecular understanding of Marfan Syndrome. *Am J Med Genet Part C (Semin Med Genet)* 139C:4-9, 2005.
- Gayraud B, Keene DR, Sakai LY et al. New insights into the assembly of extracellular microfibrils from the analysis of the tight skin mutation. *J Cell Biol* 150:667-79, 2000, citado en (14).
- Jones KB, Myers L, Judge DP et al. Toward an understanding of dural ectasia: a light microscopy study in a murine model of Marfan Syndrome. *Spine* 30:291-3, 2005, citado en (14).
- Booms P, Pregla R, Ney A et al. RGD-Containing fibrillin-1 fragments upregulate matrix metalloproteinase expression in cell culture: a potential factor in the pathogenesis of the Marfan Syndrome. *Hum Genet* 116(1-2):51-61, 2005.
- Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan Syndrome: diagnosis and management. *N Engl J Med* 300:772-7, 1979.
- Beighton P, De Paepe A, Danks D et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue. *Am J Med Genet* 29:581-94, 1979.
- De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 62:417-26, 1996.
- Pyeritz RE. Genética y enfermedades cardiovasculares. En: Braunwald E. *Tratado de Cardiología* (5th ed), pp. 1826-30. Ed. Mc Graw-Hill Interamericana, México, 1999.
- Erasmí AW, Stierle V, Bechtel JF et al. Up to 7 year's experience with valve-sparing aortic root remodeling/reimplantation for acute type A dissection. *Ann Thorac Surg* 76:99-104, 2003.
- Gillinov AM, Hulyalkar A, Cameron DE et al. Mitral valve operation in patients with the Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:724-31, 1994.
- Gott VL, Pyeritz RE, Cameron DE et al. Composite graft repair of Marfan aneurysm of the ascending aorta: results in 150 patients. *J Cardiovasc Surg* 9:482-9, 1994.
- Salim MA, Alpert BS, Ward JC et al. Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root rate of dilation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 74:629-33, 1994.
- Jeremy RW, Huang H, Hwa J, et al. Relation between age, arterial distensibility and aortic dilatation in the Marfan Syndrome. *Am J Cardiol* 74(4):369-73, 1994.
- Pannu H, Tran-Fadulu V, Milewicz D. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and aortic dissections. *Am J Genet* 139C:10-16, 2005.

Propuesta para nuevo modelo de gestión clínica en medicina interna

Proposal of a new clinical management model for internal medicine



Alejandro del Castillo Rueda, Columnista Experto de SIIC
Titulado Superior Especialista de Medicina Interna y Profesor Asociado de Ciencias de la Salud, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Abstract

The chaos and identity crisis experienced by internal medicine (IM) and the fact that the general public and health authorities are unaware of the characteristics and content of the specialty has led to a lack of interest from the parties involved and to a gradual reduction in the functions of the IM physician as a result of competition from specialties that have access to the most advanced technology. The new and changing social, economic, and cultural environment should be seen as an opportunity for IM to improve, with its physicians as agents of change. Thus, IM will find its place as a specialty with access to a limitless market by becoming necessary, decisive, and irreplaceable. In these circumstances, a management philosophy with defined product lines and demonstration of profitability in the search for competitive innovation can lead to improved results and reduced costs based on criteria of efficiency, quality, ethics, and safety. Clinical management models look for ways to decentralize responsibility and improve the relationship between professionals, users, and managers, as well as to control costs by linking clinical activity with its financing. The essence of clinical management is to bring efficacy (what can be achieved) closer to efficiency (the results), whereas an improvement in quality must necessarily reduce the gap between the best clinical care possible and routine daily activity.

Key words: internal medicine, clinical management, reengineering, ethics, quality



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Introducción

La medicina interna (MI) es la especialidad médica de carácter preferentemente hospitalario de más larga tradición¹ que surge a finales del siglo XIX, en Alemania, antes de que William Osler predijera –en 1897– que durante el siglo XX sería la especialidad más completa, solicitada y gratificante, así como una elección vocacional para los estudiantes de medicina.^{2,3} Esta predicción estuvo vigente hasta finales del siglo XX, cuando se inicia la gran crisis de la especialidad, que llega hasta nuestros días, ante la dificultad para perfilar su identidad y límites por el desarrollo del resto de las especialidades médicas. Osler estableció el perfil del internista definiéndolo como generalista, plural

Resumen

El caos y la crisis de identidad de la medicina interna, con el desconocimiento de sus contenidos y características por la opinión pública y las autoridades sanitarias han llevado al desentendimiento de las partes y al recorte progresivo de funciones por la competencia de otras especialidades que ofrecen una tecnología deslumbrante. El nuevo y cambiante entorno social, económico y cultural debe interpretarse como oportunidades de mejora para la medicina interna y el papel de los internistas como agentes gestores del cambio a favor de una especialidad en situación de privilegio, con acceso a un mercado ilimitado y que, además, es necesaria, integradora, resolutiva e insustituible. En estas circunstancias sólo medidas de gestión con definición de líneas de productos y demostración de rentabilidad pueden rediseñar la especialidad en la búsqueda de innovación competitiva para mejorar resultados y reducir costos con criterios de eficiencia, calidad, ética y seguridad. Los modelos de gestión clínica buscan objetivos de descentralización de la responsabilidad, mejora de las relaciones entre profesionales, usuarios y directivos y control de costos vinculando la financiación a la actividad asistencial. La esencia de la gestión clínica es reducir la brecha entre eficacia –lo que puede conseguirse– y eficiencia –los resultados–, mientras que la mejora de la calidad pasa por cruzar el abismo entre el mejor cuidado posible y el cuidado rutinario diario.

Palabras clave: medicina interna, gestión clínica, reingeniería, calidad, ética, gestión sanitaria

y distinguido, lo que se ha dado en llamar el ideal osleriano.^{3,4} Los internistas se forman bajo el principio de que ninguna enfermedad o problema clínico del adulto es ajeno a su incumbencia y responsabilidad, objetivos que requieren una formación académica de alto nivel pero tecnológica y socialmente de difícil consecución ante la presión del resto de las especialidades, el menor arraigo de la especialidad y la realidad social y económica.¹

Aunque no habrá buena gestión sanitaria sin buena medicina, tenemos que admitir que tampoco puede existir buena medicina sin buena gestión sanitaria.⁵ Formados en la idea de que hay que hacer buena medicina basada en nuestra formación y conocimientos, así como en principios éticos, es preciso añadir a nuestra práctica clínica elementos de gestión clínica, calidad y seguridad asistencial. De tal manera que nuestro compromiso profesional y social sea ofrecer a nuestros pacientes los mejores resultados posibles (efectividad) con medidas útiles (eficacia) y con los menores inconvenientes y costos (eficiencia).¹

Recepción: 20/12/2005 - Aprobación: 30/6/2006

Primera edición, www.siicsalud.com: 2/8/2006

Segunda edición, www.siicsalud.com, ampliada y corregida: 27/11/2007

Enviar correspondencia a: Alejandro del Castillo Rueda. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid, España
acr@ya.com

La clínica y la gestión deben buscar un punto de encuentro para compartir conocimientos y proporcionar la mejor medicina posible con los recursos disponibles teniendo en cuenta que la función de los gestores es evaluar intervenciones y proporcionar al médico información completa de la máxima calidad y que la de los clínicos es evaluar pacientes y utilizar la información de la forma más idónea.⁶

La respuesta al caos, crisis de identidad y desarraigo de la especialidad –más aun en hospitales de alto nivel tecnológico, donde puede llegar a convertirse en una especialidad marginal, cuando no en un servicio evitable para sus directivos⁷– es una oportunidad para la innovación mediante el rediseño y la lucha contra la imagen no superada de los especialistas en MI como consumidores de recursos –camas y estadías– y poco resolutivos frente a otros especialistas.

Medicina interna

El servicio

El Servicio de Medicina Interna (SMI) tiene como *misión*, o propósito, la atención integral especializada de los enfermos de MI con especial atención a los procesos médicos más frecuentes que afectan a la población adulta del entorno o área asistencial asignada.¹ Tiene un contenido docente e investigador acorde con las líneas marcadas en la misión del hospital en el que se integra. Aspectos esenciales son la capacidad integradora, el interés por la epidemiología y la prevención, así como el contenido docente e investigador, todo ello dentro de un contexto *ético*,⁸ *de calidad*⁹ y *de seguridad*¹⁰⁻¹² y en el marco de la Ley de la Autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica¹³ y la Ley de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud.¹⁴

La visión, o lo que quiere el Servicio, es tener un elevado nivel científico-técnico, competitivo y orientado al cliente a través de la implicación de todos sus miembros. Tanto la misión como la visión deben definirse e integrarse en el medio en el que se desenvuelva el servicio.¹

Los SMI siguen siendo piedras angulares tanto en los hospitales comarcales como en los de alta tecnología. En cualquier nivel de actuación siempre el SMI es el que más enfermos atiende dentro de las especialidades médicas, más aun cuando el hospital es más pequeño (desde el 8,5% del total de altas médicas hasta el 26%), donde también la estadía media es menor (estadía media bruta desde 10.1 hasta 14 días).^{15,16} Es la especialidad con mayor implantación, con un total de 6.4 internistas por 100 000 habitantes y, en los hospitales, de 2.5 internistas por cada 100 camas, llegando en los comarcales hasta 4 internistas por cada 100 camas.¹⁷

El número total de altas emitidas por los internistas supone el 14.73% de la totalidad de altas hospitalarias, muy similar a las emitidas por el conjunto de especialidades médicas, que suponen el 15.79%. El número de estadías es mayor y equivale al 20% de las estadías hospitalarias. Los internistas gestionan el 12% del costo total de las hospitalizaciones con una estadía media algo mayor (10 días frente a 9 días del resto de especialidades médicas), justificado en parte por una mayor complejidad de los casos.¹⁷

Los SMI deben disponer de una cartera suficientemente amplia de oferta de servicios que debe adecuarse al medio, pero que sirva como un abanico de posibilidades ante la situación de privilegio de la especialidad con acceso a un mercado ilimitado para encontrar y asumir los nichos más favorables:

- pacientes sin diagnóstico preciso o no evidente, con procesos no focalizados en un órgano o sistema, con enfermedades sistémicas, complejas o de difícil diagnóstico;
- enfermo pluripatológico;
- personas mayores o de edad avanzada en situación de enfermedad aguda o crónica agudizada;
- pacientes ingresados en unidades especiales multidisciplinarias;
- pacientes ingresados en las nuevas áreas desarrolladas como alternativas a la hospitalización convencional o tradicional;
- enfermos en la fase paliativa de la enfermedad;
- pacientes que presentan una emergencia o requieren atención urgente;
- pacientes quirúrgicos con problemas médicos o para evaluación del riesgo quirúrgico;
- pacientes con enfermedades raras, sin una especialidad bien definida a la que referir en el hospital o a los que otras especialidades no aporten valor añadido (coma vegetativo, infección nosocomial de larga estadía...);
- pacientes complejos que a su ingreso se supone precisarán múltiples o costosas exploraciones complementarias para el diagnóstico (terciarismo).

Este decálogo se concreta y resume en tres características principales de nuestros posibles clientes: enfermos crónicos, complejos o con varias enfermedades, y puede llevar a que el servicio se considere central de diagnóstico y tratamiento y los médicos que lo forman, coordinadores de casos complejos y difíciles. Claro que ni los pacientes ni los gestores conocen bien lo que puede ofrecer un internista y, por tanto, no lo demandan. Incluso desde los propios profesionales hay divergencias en cuanto a los conceptos que mejor definen la MI.

Los cambios sociales como la inmigración, la tecnología y la demografía suponen oportunidades de mejora ante las situaciones de aumento de la población geriátrica y su feminización, presencia de inmigrantes y pacientes afectados por enfermedades crónicas o con varias patologías simultáneas, descenso de la población infantil y envejecimiento de la población con una sociedad vieja en la que se anuncia que pasaremos más años siendo viejos (mayores de 65 años) que siendo jóvenes (entre 18 y 65 años).¹⁸ En la actualidad cerca del 20% de la población tiene más de 65 años y cerca del 2% tiene más de 80; la esperanza de vida de la mujer es de 84 años y la del hombre, de 77. Las personas mayores hospitalizadas presentan problemas específicos con diferencias significativas respecto de los pacientes más jóvenes: dificultades diagnósticas, efectos yatrogénicos, utilización inadecuada de métodos diagnósticos y terapéuticos, dificultades al alta por pérdida de capacidades físicas o mentales, estadías más prolongadas, mayor mortalidad y mayor carga de cuidados con mayor demanda de recursos humanos.¹⁹ Sin embargo, aunque el envejecimiento de la población es una de las grandes causas que suelen aducirse para justificar el aumento del gasto sanitario, incluido el disparatado incremento de la factura farmacéutica, que amenaza con devorar los presupuestos de salud, este mito es cuestionable, ya que el envejecimiento sólo está incrementando el gasto sanitario en un 0.7% anual y así seguirá hasta 2040. El problema no es la atención estrictamente sanitaria, sino la sociosanitaria, que es urgente desgajar del sistema de salud.²⁰

La especialidad

La especialidad de Medicina Interna inició su andadura en Alemania, en 1882, cuando se celebró el primer congreso de Medicina en Wiesbaden. Toma auge y desarro-

llo durante el siglo XX de la mano de Willian Osler, el gran maestro de la MI estadounidense y mundial,² pero a partir de 1990 mengua en popularidad y decae el perfil de generalista osleriano ante el progreso científico y médico-técnico que facilita el desarrollo de los subespecialistas.³ En España, la Sociedad de Medicina Interna fue fundada en 1952, aunque el término “medicina interna” ya se utilizó en 1919 en el primer congreso nacional de Medicina.²¹ Como precursor y pionero de la MI se menciona a Letamendi (1828-1897) figura discutida como primer internista generalista, secundado luego por Jiménez Díaz y Pedro Pons.^{2,21}

La MI abarca la atención de pacientes que precisan des de cuidados primarios no complicados hasta problemas complejos en pacientes ingresados o ambulatorios y cuidados continuos de pacientes con enfermedades múltiples, complejas y crónicas²²⁻²⁴ y se debate entre la rutina y la complejidad,³ sin un área definida de actividad o conocimiento, como otras especialidades centradas en un órgano o sistema. A los internistas se les exige maestría en técnica, diagnóstico, procedimiento, tratamiento o cuidados,²⁵ pero también en informática, gestión y dirección y mando de equipos, así como mejora de calidad y eficiencia.²² Con aires culinarios y afrancesados la MI se define como la especialidad del *ensamblaje*,⁷ haciendo un símil con los recientes métodos de cocina de ensamblaje con productos de diversos orígenes, en la que son elaborados y posteriormente unidos o ajustados en productos finales por expertos profesionales que los sirven al cliente.

La fortaleza de los internistas se basa en su capacidad de adaptación a diversos escenarios y la polivalencia y capacidad integradora. La debilidad es la ausencia de tecnología instrumental propia. Ante esta situación algunos responsables mantienen que el apuntalamiento y mejora de la especialidad pasa por el aprendizaje y adquisición de destrezas de las llamadas pruebas especiales (procedimientos propios de otros especialistas) con lo que se puede perder la verdadera técnica del internista, que reside en su versatilidad para el manejo de enfermos complejos y su diagnóstico y en el caudal inapreciable de credibilidad que le confieren su rigor y destreza semiológicos y propeúuticos.^{26,27}

Ante los avances tecnológicos, la MI ofrece una tecnología blanda que poco impresiona al público y que junto a su papel difuminado y heterogéneo causa un lento deterioro ante atributos como consumidores de recursos, con enfermos que otros no quieren, poco efectivos, con poca presión de mercado y con escasa capacidad resolutoria, lo que lleva a concluir a los mismos internistas que para avanzar hay que salirse de la especialidad. Frente a esto la MI debe demostrar su capacidad para integrar, su polivalencia y la visión globalizadora de pacientes y procesos, lo que la convierte en una especialidad clave e imprescindible, mejor valorada por directivos en hospitales comarcales que en universitarios.²⁸

Las amenazas son la competencia de especialidades centradas en un órgano o sistema y en el desconocimiento de la MI, sus contenidos y características por la opinión pública y las autoridades sanitarias. Sin embargo, el modelo de MI no se contraponen al modelo basado en especialidades centradas en órganos o sistemas (ambos son complementarios) y debe reubicar a la MI en un nuevo entorno demográfico, sociológico y tecnológico que ofrece oportunidades de mejora.

Las mejoras

La visión clásica de un servicio limitado por un espacio físico, manejado desde la perspectiva de una especialidad

con actividad y carga asistencial correlacionada con el número de camas y éste con los recursos humanos, definidos como plantilla hospitalaria, debe dejar paso a una unidad funcional sin límites físicos, centrada en resolver los problemas del paciente, gestionado por una organización horizontal y participativa que utilice con criterios de calidad los recursos disponibles.

La atención debe pivotar alrededor del paciente (servicio sanitario) y no alrededor del espacio donde se presta este servicio (cama hospitalaria). Así, frente a la hospitalización tradicional o convencional y la disminución de camas de agudos, se han generado alternativas que permiten dar una respuesta adecuada a la atención de las enfermedades más prevalentes: unidades de hospitalización domiciliaria, hospitales de día, unidades de diagnóstico, unidades de corta estadía (salas de alta rápida), unidades de atención por procesos asistenciales.²⁹ Complementa este cambio asistencial la ampliación del concepto de consulta externa, interconsulta, atención permanente y formas de atención continuada con contacto exterior: telemedicina y ambulatorización de la actual medicina hospitalaria.¹ Las interconsultas en MI representan una carga de trabajo suplementaria de alrededor del 10% de sus pacientes ingresados, lo que supone un aumento considerable de su actividad profesional.¹⁷ Esta actividad no se suele recoger y supone una parte importante y cada vez mayor del trabajo de los internistas, que puede derivarse en unidades de medicina interna de interconsulta y enlace con contenido funcional.³⁰

Un concepto asistencial clásico es admitir que el cierre del episodio de hospitalización es igual al alta hospitalaria, lo que favorece estadías prolongadas e inadecuadas. La nueva doctrina es que el alta hospitalaria no es sinónimo de cierre de episodio, ya que éste puede realizarse en otras áreas: son las alternativas a la hospitalización tradicional o convencional. De esta manera se consigue optimizar el empleo de cama hospitalaria, potenciar su uso adecuado y agilizar la rotación cama/enfermo.¹

Cualquier propuesta de cambio debe consolidarse sobre la base de estudios que demuestren que las medidas a aplicar mejoran cuidados o reducen costos, ofreciendo acortamiento de hospitalización –mejora del recurso cama–, agilidad diagnóstica y aumento de la ambulatorización –deshospitalización.

Para llegar mejor a nuestros clientes externos e internos y a nuestros proveedores es preciso identificar las fuentes de pacientes adecuados a un perfil definido y demostrar la rentabilidad de nuestras actuaciones a través de análisis de ingresos y gastos relacionados con el servicio.^{31,32} La figura del internista como coordinador de casos complejos tiene dos ejemplos recientes que han obtenido gran difusión a través de un reportaje publicado en el diario “El País”³³ en el que, basados en los principios de que el 80% de los mayores de 65 años padecen tres o más enfermedades crónicas³⁴ y que en los pacientes ingresados en MI el 45% tiene más de tres procesos activos,¹⁷ se crean unidades asistenciales para pacientes con más años y más patologías, denominadas: “Unidad de pacientes con pluriopatología y atención médica integral” –Hospital 12 de Octubre de Madrid– o “Unidad de clínica de atención médica integral” –Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.³³

Gestión clínica

Ética

En la conducta médica basada en el modelo de ética médica, el médico está básicamente motivado por su deseo de hacer todo lo que sea posible en bien del paciente,

al margen del costo que ello suponga.³⁵ El reto al que se enfrentan los sistemas y organizaciones sanitarias es cómo desarrollar los incentivos apropiados para que en la conducta basada en la ética profesional se introduzca la dimensión del costo como un factor relevante en la toma de decisiones.³⁵ La medicina gestionada o medicina de gestión permite alcanzar el objetivo ético permanente: la búsqueda de la excelencia,³⁶ de tal manera que el clínico responsable tiene que verse a sí mismo como un gestor sanitario. Las bases conceptuales de la gestión clínica entroncan con los fundamentos éticos de la medicina de alcanzar la mayor excelencia profesional de los médicos y lograr los mejores cuidados sanitarios posibles para los enfermos (principios éticos de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia).^{8,37}

Gestión

Gestionar implica antes que nada planificar, para posteriormente organizar, dirigir y controlar lo previsto. El servicio es una unidad de gestión que debe tener sus productos bien definidos, sus clientes y sus proveedores y su cuenta de resultados, asumiendo que sólo se gestiona lo que puede medirse.^{36,38,39}

La gestión clínica pretende optimizar los resultados de la actividad clínica, permitir que los profesionales tengan capacidad para organizarse y diseñar estrategias para la mejora de los resultados y la búsqueda de la satisfacción del paciente. Implica una transferencia de riesgos a los Servicios desde la Dirección, con la posibilidad de ganar o perder en función de los resultados.¹

Los programas de gestión tienen muchos puntos en común con los de calidad, ya que ambos persiguen en definitiva lo mismo: hacer bien el trabajo.⁴⁰ La gestión de calidad total supone la búsqueda de la excelencia, ligada a la competitividad, en todo lo referente a resultados y rendimientos de una organización mediante la autoevaluación, resaltando puntos fuertes y áreas de mejora y contrastándolo con un modelo de excelencia: el modelo EFQM (*European Foundation for Quality Management*), que se usa como base para el diagnóstico del sistema de gestión.⁴¹

La esencia de la gestión clínica pasa por reducir la brecha entre efectividad—capacidad de una intervención para producir efectos mensurables en salud (vidas salvadas, casos curados, tasa de reingresos) en condiciones reales o habituales de asistencia—y eficacia (eficaz)—capacidad de una intervención para producir un cambio deseable en condiciones ideales, pero no necesariamente experimentales—. ⁵

A las claves de la gestión se puede llegar intentando contestar un par de preguntas: ¿qué explica que los resultados que en realidad se están consiguiendo (efectividad) queden lejos de los que pueden conseguirse (eficacia)?; ¿qué actuaciones acercan ambas?⁵

El resultado implica situar la gestión clínica en el centro del escenario y procurar una evolución de la medicina cada vez más basada en la efectividad, orientada al usuario y con una preocupación por el mejor uso alternativo de los recursos de que se dispone.

Calidad

La última línea en cualquier cuenta de resultados de una organización sanitaria pasa por muertes aplazadas (aplazamiento de mortalidad) y calidad de vida ganada (mejora de calidad de vida). Entre el mejor posible cuidado y el cuidado rutinario diario existe un abismo que favorece los errores médicos y los sistemas inseguros. Aunque el siste-

ma esté plagado de marcadas ineficiencias, el caos puede ser una condición para la innovación,^{22,24} y la calidad evaluarse salvando el abismo entre eficacia y efectividad.⁴²

En medicina interna, los principales objetivos de calidad son dos:

1) *Reducir la estadia media o adecuarla al funcionamiento y casuística.* De esta manera controlaremos nuestra auténtica lista de espera que está en urgencias, siendo ésta la vía de ingreso del 90% de los pacientes de MI.

2) *Evitar las listas de espera en consultas externas aumentando el número de primeras consultas* y gestionando esta actividad aunque la hospitalización sea el gasto asistencial más importante —el 58% de los costos de un hospital de agudos son de hospitalización, frente al 17% de consultas externas y 13% de urgencias—. ⁴³

Para poner en práctica la orientación al paciente y su participación en la toma de decisiones, el hospital debe disponer de información actualizada de sus opiniones sobre la asistencia sanitaria recibida y de la evolución de los servicios que le presta a la sociedad. La satisfacción del paciente depende de la diferencia entre sus expectativas y sus percepciones de cómo ha sido atendido. Para el seguimiento de los objetivos de calidad se utilizarán encuestas a los pacientes y sus familiares que valoren las actuaciones, así como los índices de reingresos, mortalidad, reclamaciones, altas voluntarias, autopsias, reacciones adversas a medicamentos, infecciones nosocomiales, caídas intrahospitalarias, úlceras por presión, índice de codificación de historias, calidad del informe de alta, etc. La actividad de calidad se realizará a través de líneas de actuación para mejorar la asistencia orientada al usuario, dentro del marco legal de la nueva Ley de Autonomía del paciente.¹⁰

Prácticas sanitarias seguras

Recientemente comenzó a considerarse importante mejorar la atención sanitaria en términos de seguridad mediante la prevención de accidentes asistenciales e introduciendo métodos de análisis de accidentes y errores, formación e investigación para su prevención. La primera alerta de seguridad se enunció en 2002 y es la inadecuada identificación de pacientes, con estrategias de mejora con la utilización del brazalete identificativo y de un sistema de código de barras.¹⁰ Se publicaron otras cuatro alertas más —cinco, en total— sobre introducción de prácticas seguras ya establecidas que se priorizan en función de la evidencia científica de mayor impacto y costo de aplicación:¹¹ identificación de pacientes, subvaloración de traumatismo, riesgo de potasio intravenoso, cirugía en lugar erróneo e inmovilización de pacientes, y que suponen un nuevo reto para mejorar nuestra práctica clínica en aspectos de seguridad —prácticas asistenciales seguras—. ¹²

Instrumentos de gestión

Entre las diferentes formas de gestión, la modalidad más conocida es la dirección por objetivos (DPO), sistema que engloba los procesos de previsión y control de gestión mediante la descentralización en centros de responsabilidad que marquen sus propios objetivos y se los evalúe racional y equitativamente sobre la base de los logros alcanzados.^{44,45}

El nivel de actuación de los facultativos es el de la *microgestión* o gestión de la asistencia sanitaria individual, donde se basa la *eficacia* (aquello que puede conseguirse si todo funciona bien). El objetivo es mejorar el diagnóstico, el tratamiento y el cuidado de los pacientes. Debe centrarse en los procesos más frecuentes o más relevantes

por algún criterio clínico (gravedad, consumo de recursos, etc.) ya que un número limitado de procesos constituye un alto porcentaje de los ingresos y en ellos debe centrarse la gestión de la unidad (el 20% de la población consume el 80% de los recursos sanitarios). La metodología consiste en elaborar o adaptar guías o vías de práctica clínica basadas en evidencias científicas y evaluación tecnológica (sensibilidad, especificidad y valor predictivo).¹ Recientemente, en la atención a pacientes con trastornos crónicos comenzaron a utilizarse como herramienta los programas de gestión de enfermedades (PGE), cuyas ventajas proceden del potencial para mejorar los cuidados y reducir los costos.⁵

El segundo nivel de actuación es el de los procesos asistenciales y del Servicio y tiene que ver con la *efectividad* (grado de consecución del potencial máximo en función de la realidad) o medida en la que se consiguen los objetivos ideales, e incluye la mejora de la gestión de los procesos tanto asistenciales como administrativos, es la *mesogestión*. El objetivo es la mejora de los resultados de la práctica clínica y la responsabilidad es del Jefe de Servicio. Cada unidad debe determinar qué la define, cómo puede contribuir a la mejora del proceso y en qué fase puede mejorar (estadía media, demoras, reingresos, criterios de derivación, etc.) y cómo mejorar la continuidad asistencial y la atención integral desde la perspectiva del paciente. La metodología consistirá en la gestión y mejora de procesos, análisis de utilización de recursos y de resultados clínicos, protocolos y procedimientos, métodos de uso apropiado y técnicas de mejora continua de la calidad.¹

El tercer nivel es el de gestión del servicio o de la utilización de recursos. Es el nivel de responsabilidad sobre la *eficiencia* o relación entre beneficios –productos o resultados– obtenidos y costos –o recursos– empleados. Es el mejor método para producir un cambio que se relaciona con la forma más económica de obtenerlo y con los menores efectos secundarios. El objetivo es la optimización de costos buscando la eficiencia para conseguir la equidad, la *macrogestión*. La metodología, los sistemas de control de gestión, medida y evaluación de la actividad, análisis de las desviaciones, evaluación tecnológica (costo-efectividad) e innovaciones de la organización y de gestión.⁸ Para que el médico adopte el criterio de eficiencia en sus decisiones es preciso que se establezcan incentivos que premien la puesta en marcha de dicho criterio evitando que se premien las conductas ineficientes.⁶

Modelo organizativo y funcional

Cuando existan desviaciones de objetivos o como herramienta de gestión y ante la diversidad de patologías y situaciones clínicas es importante valorar la puesta en marcha de alternativas asistenciales o unidades de gestión con diversos criterios y con el fin de centrar, agrupar y mejorar los recursos disponibles: 1) ante desvíos de estadías y consumo de recursos: unidad de corta estadía u hospital de semana (favorecen la reducción de estadías) o unidades de terciarismo (suponen el 2% de ingresos y recogen pacientes de elevado costo por uso de tecnología compleja);⁴⁶ 2) unidad de cuidados paliativos para cuidar sin curar; 3) unidad de pacientes mayores ante aumento etario o pluripatológicos;⁴⁷ 4) aumento de ambulatorización para mantener camas fuera del hospital en la hospitalización y asistencia domiciliaria; 5) mejora de relación con asistencia primaria y relaciones internas: unidad de medicina interna de enlace o como hospitalista que maneja y trata a los pacientes ingresados;^{48,49} 6) disminución de la lista de

espera en consultas con la puesta en marcha de consultas de orientación de pacientes,⁵⁰ o mejora de la eficiencia con consulta única o de alta resolución.⁵¹

En resumen, la mejora de gestión debe abarcar nuevos aspectos asistenciales, como la asistencia sin curación más allá de los pacientes oncológicos, y que llegue a enfermos terminales crónicos que precisan alivio del dolor u otros síntomas; la atención del paciente mayor, que incluya aspectos sociales y alternativas como rehabilitación y asistencia domiciliaria. La continuidad de cuidados en una edad como la adolescencia puede motivar el desarrollo de unidades propias de esta edad, fundamentalmente en colaboración estrecha con los pediatras. Por tanto, las unidades de *paliativos*, *mayores* y *adolescentes* son sin duda focos de atención en los que el internista debe desarrollar sus funciones. Además, el internista, como *consultor* o *formando parte de equipos multidisciplinarios*, puede participar en las distintas unidades que puedan existir en el hospital, así como en urgencias, bien en las guardias de presencia física o como consultor en el horario de trabajo. Así surgen líneas de productos emergentes: urgencias, adolescentes, mayores, paliativos, consultoría. Al margen de estas alternativas según las necesidades de gestión, se pueden crear unidades funcionales para el diagnóstico y tratamiento de problemas específicos con la participación de internistas para el manejo integral de ciertas patologías que optimizan recursos y reducen costos hospitalarios: clínicas de insuficiencia cardíaca, ferropatología, lípidos, factores de riesgo cardiovascular, etc.¹

Reingeniería o rediseño

Las organizaciones sanitarias operan en entornos específicos y generan servicios específicos, pero son empresas⁵² y por tanto pueden y deben ser gestionados con los mismos principios y criterios de dirección.

Una cultura empresarial ganadora debe aspirar a gobernar el caos, haciendo de la anticipación y la flexibilidad las señas de identidad que permitan a la organización comprometerse en el desafío de la innovación permanente.

La innovación competitiva supone una transformación que implica ruptura y se lleva mal con la cultura cortoplacista de no asumir retos y pensar que el paso del tiempo lo arreglará todo. Conlleva una cultura de asunción de riesgos que tiene su principal enemigo en la burocracia. Esta innovación competitiva que descansa sobre valores surge de la confluencia de tres elementos básicos: tecnología (tecnologías de la información y las comunicaciones), conocimiento (información, formación y comunicación) y cooperación.⁵¹

La reingeniería en las instituciones de salud es un proceso de cambio creativo, de reinventar y renovar las estructuras, los procesos, los sistemas y las maneras de medir los resultados y el desempeño de la organización. La reingeniería está enfocada a los resultados, que se miden de acuerdo con la satisfacción del usuario.^{52,53}

El nuevo y cambiante entorno demográfico, sociológico, cultural y tecnológico debe interpretarse como oportunidades de mejora para reubicar los servicios de medicina interna, buscar un cambio radical centrado en “qué queremos ser” y no en “qué somos”, y donde todos los cambios sean entendidos como oportunidades de mejora.⁵⁴

Supone el empleo de métodos de trabajo con metodología específica y participativa para identificar problemas, proponer intervenciones de mejora y seleccionar resultados, permaneciendo abiertos para incorporar mejoras. Los grupos participativos liderados por profesionales con ex-

perencia clínica y de gestión actuarán junto a estamentos sanitarios, asociaciones de vecinos, enfermos y familiares.⁵⁴

La reingeniería está siendo utilizada por Medicina Interna del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona, con conclusiones iniciales que identifican aspectos relevantes, seleccionan problemas y plantean soluciones para la mejora de la gestión de procesos y la potenciación de habilidades no clínicas.⁵⁴

Así, se consideran oportunidades de mejora la atención al paciente geriátrico, crónico, pluripatológico e inmigrante; como amenazas, la competencia de otras especialidades y el desconocimiento de la especialidad; como puntos fuertes, la capacidad de adaptación e integración y la polivalencia y, por fin, como punto débil, la ausencia de tecnología instrumental propia que los pacientes asocian con otras especialidades.⁵⁴

Los problemas detectados por su relevancia y por la posibilidad de solución factible se concretan en: 1) la fragmentación y compartimentación de la asistencia; 2) la descoordinación y el entretimiento de procesos; 3) el desequilibrio entre necesidades para atender la demanda de urgencias y la oferta de medicina interna que lleva a una saturación permanente en urgencias.

Las intervenciones que se proponen son: 1) la unificación de los servicios de medicina interna y urgencias con plantillas unificadas y polivalentes; 2) el cierre de episodios hospitalarios de los pacientes estables en unidades de apoyo (hospitales de rehabilitación, convalecencia, crónicos) y 3) la disminución de la demanda de urgencias mediante circuitos alternativos (hospitalización domiciliar, hospital de día, telemedicina).⁵⁴

Estos resultados son propios y exclusivos del lugar donde se aplica la reingeniería y debe ser cada centro el que defina las características de lo que quiere o pide que sea la MI, aplicando ésta o cualquier otra herramienta de gestión con el fin de conseguir que la MI sea pionera en los objetivos bioéticos de prevención de la enfermedad, alivio del dolor, asistencia sin curación y evitación de la muerte prematura,³⁶ que incluye curar, cuidar, rehabilitar y paliar con criterios de ética, gestión, calidad y seguridad.

Conclusión

Para que la MI siga siendo imprescindible en una asistencia hospitalaria marcada por valores económicos, sociales y demográficos es preciso enfrentarnos al caos aplicando criterios de rediseño e innovación de la especialidad.

El autor manifiesta que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Del Castillo Rueda A, De Portugal Alvarez J. Proyecto técnico de gestión y funcionamiento de la unidad asistencial de Medicina Interna. *An Med Interna (Madrid)* 21:31-38, 2004.
- Gómez J. La medicina interna: situación actual y nuevos horizontes. *An Med Interna (Madrid)* 21:301-305, 2004.
- Huddle TS, Centor R, Heudebert GR. American Internal Medicine in the 21st Century. *J Gen Intern Med* 18:764-767, 2004.
- Rozman C. La medicina del siglo XXI. *Diario Médico* 1. III. www.diariomedico.com, 2001.
- Ortún Rubio V. Gestión clínica y sanitaria. Masson S.A. Barcelona 2003.
- Sacristán JA, Rovira J, Ortún V, García-Alonso F, Prieto L, Antoñanzas F. Utilización de las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* 122:789-795, 2004.
- Sereni D. La médecine interne, une spécialité incontournable. *Press Médicale* 34:979-980, 2005.
- Del Llano J, Millán J. Ética y gestión sanitaria. *Med Clin* 118:337-338, 2002.
- Oteo LA, Silva D, Garrido J. Desarrollo de los criterios del modelo europeo de gestión de calidad en hospitales públicos. *Gestión Hospitalaria* 11:127-143, 2000.
- Alerta de seguridad en atención sanitaria. *Rev Calidad Asistencial* 18:136-137, 2002.
- Alertas de seguridad. Centro de Investigación para la Seguridad Clínica de los Pacientes. Fundaciones Avedis Donabedian y Mapfre Medicina, www.fadq.org.
- Albar-Remón C. La seguridad clínica: pequeños pasos y grandes palabras. *Rev Calidad Asistencial* 20:183-184, 2005.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. *BOE* núm. 274, pp. 40126-40132, 2002.
- Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. *BOE* núm. 128, pp. 20567-20588, 2003.
- Diez A, Tomás R, Varela J, Casas M, González-Macias J. La medicina interna en un grupo de 52 hospitales españoles. Análisis de casuística y eficiencia. *Med Clin (Barc)* 106:361-367, 1996.
- Jefes de Servicio de Medicina Interna de los Hospitales Comarcales de Cataluña. El futuro de los ser-

- vicios de medicina interna de los hospitales comarcales de Cataluña: líneas estratégicas en el contexto de cambio de la Sanidad. *Med Clin (Barc)* 100:587-590, 1993.
- Estudio Socioprofesional de la Medicina Interna en España: Prospectiva 2010. Sociedad Española de Medicina Interna. S&H Medical Science Service. Barcelona 2005.
- Durán MA. Entrevista. *Diario El País*, 25/9/2005, p. 6-7.
- Ruipérez I. Reorganización de un hospital de agudos para atender a una población envejecida. *Revista de Administración Sanitaria* 5:115-126, 2001.
- Herce A, Ahn N, Alonso J. Gasto sanitario y envejecimiento de la población en España. Fundación BBVA. Madrid 2003.
- Barbado FJ. La Medicina Interna: horizontes lejanos. *An Med Interna* 22:154-155, 2005.
- Task Force on the Domain of General Internal Medicine. The future of General Internal Medicine. Final Report&Recommendations. Society of General Internal Medicine. Washington, DC 2003, www.sgim.org/futureofGIMreport.pdf.
- Larson FB, Fihn SD, Kirk LM, Levinson W, Loge RV, Reynolds F, Sandy L, Schoeder S, Wenger N, Williams M. The future of general internal medicine. Report and recommendations from the Society of General Internal Medicine (SGIM) Task Force on the Domain of General Internal Medicine. *Ann Intern Med* 140:639-643, 2004.
- Larson FB. Health care system chaos should spur innovation: summary of a report of the Society of General Internal Medicine Task Force on the Domain of General Internal Medicine. *J Gen Intern Med* 19:69-77, 2004.
- Shapiro MF. Challenges and opportunities for general internal medicine. *J Gen Intern Med* 19:95-96, 2004.
- Herrero F. La medicina interna actual. Una visión interesada. *Rev Clin Esp* 203:242-243, 2003.
- Cardellach F. Fundamentos para la justificación de la presencia de los servicios de Medicina Interna general en los hospitales de 3er nivel. *Todo Hospital* 196:257-268, 2003.
- Pérez Cobo G. La medicina interna: la visión de los directivos sanitarios. Ponencia. V Reunión de Jefes de Servicio y Unidades de Medicina Interna. Marbella 2005.
- Torres Salinas M, Capdevilla Morel JA, Arnario García P, Montull Mory S y grupo de trabajo de los

- Servicios de Medicina Interna de los Hospitales de Cataluña. Alternativas a la hospitalización convencional en medicina interna. *Med Clin (Barc)* 124:620-626, 2005.
- Del Castillo Rueda. Medicina interna de consulta y enlace. *An Med Interna (Madrid)* 21:314, 2004.
- Beckes CE, Dellinger RP, Brooks D, Edmondson R, Olivia CT, Parrillo JE. Critical care medicine as a distinct product line with substantial financial profitability: the role of business planning. *Crit Care Med* 32:1207-1214, 2004.
- Cosials D, Gil MA. Gestión clínica. Una nueva óptica: cliente-proveedor. *Todo Hospital* 192:761-768, 2002.
- Girona C. Puente sanitario para pacientes complicados. *Diario El País*, 14/6/2005, p. 41.
- Callejo A. Epidemiología. Congreso de Pacientes. *Diario Médico*, p. 4, 2005.
- Ruiz Iglesias L. Claves para la gestión clínica. Mc Graw-Hill/Interamericana de España, S.A.U. Madrid 2004.
- Jiménez J. Manual de gestión para jefes de servicios clínicos. You&Us, S.A. Madrid 1997.
- Quintana O. Los objetivos de la medicina. *Rev Calidad Asistencial* 18:132-135, 2003.
- Asenjo MA. Las claves de la gestión hospitalaria. 2ª ed. Gestión 2000. Barcelona 2002.
- White T. Textbook of management for doctors. Churchill&Livingstone. New York 1996.
- Millán J. La gestión sanitaria y clínica: ¿una necesidad? ¿una moda? *Hospital General* 3:9-11, 2003.
- Miró JJ, Rodríguez J, Peset R, Buil JA, Vitaller J, García A et al. Buenas prácticas para el hospital del siglo XXI. *Todo Hospital* 192:781-787, 2002.
- Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington, DC: National Academies Press, www.iom.edu/report.asp?id=5575, 1999.
- Fernández C. La hospitalización es la actividad más costosa. *Diario Médico* 2003.
- Bataler E, Sánchez A, Alfonso JL, Chulia E. Control de gestión en la empresa hospitalaria. *Todo Hospital* 190:584-589, 2002.
- Monrás P. La gerenciacrancia, el corporativismo y la cultura participativa en las organizaciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* 106:63-65, 1996.
- Moren P. Cataluña estudia 24 GRD para su mapa de procesos terciarios. *Diario Médico* 2003.

Perspectivas clínicas y terapéuticas para la artritis de Lyme en niños

Persistent Lyme arthritis in children. Future directions




Guy Hendrickx, Columnista Experto de SIIC
Pediatrician Unit of Paediatric Rheumatology, Department
of Paediatrics, Universitair Ziekenhuis Brussel, Bruselas,
Bélgica

Yvan Vandenplas, Universitair Ziekenhuis Brussel,
Bruselas, Bélgica

Abstract

*Persistent Lyme arthritis in children is defined as the tertiary disease evolution of Lyme borreliosis located in only one specific organ. As such it resembles oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, in which in the past an immunogenetic predisposition was claimed with an increased prevalence of the MHC II allele HLA DRB1*1104. This link has been used to screen our patients with persistent Lyme arthritis. Critical remarks with regard to existing literature are formulated and correlation with new insights in clinical and basic immunology related to both diseases is summarized in this review. Ecologic factors influencing increase in prevalence of Lyme borreliosis are mentioned and hypotheses about persistence of the Borrelia species in human are enumerated. New data coming from Lyme disease research and from autoimmune related illnesses are proposed and reviewed with regard to a possible explanation for individual handling with offending microorganism and different disease outcome.*

Key words: erythema migrans, Lyme borreliosis, Lyme arthritis, Lyme disease, toll-like receptors

 Artículo completo en inglés (*full text*), especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor (*ingreso libre*).

La evolución natural y el curso clínico de la enfermedad de Lyme (EL), una infección humana inusualmente diversa, son una historia fascinante de infección bacteriana, descrita por primera vez alrededor de 20 años atrás. Desde el punto de vista inmunológico es sorprendente que la presentación completa de los diferentes patrones de enfermedad, al mismo tiempo o en el transcurso de la patología, casi nunca se produce en el mismo enfermo. Las manifestaciones específicas de órgano y los síndromes asociados tienden a recaer o a persistir en algunos enfermos. Excepcionalmente se observa el compromiso mixto de órganos específicos.

Patogenia

La patogenia de la borreliosis de Lyme, con sus numerosas manifestaciones clínicas y evoluciones, no se comprende por completo. En primer lugar, aparece una infección local en el sitio de la mordida de la garrapata. Esta infección local se define como estadio 1 y puede presentarse con manifestaciones cutáneas, el característico eritema migratorio (EM) denominado dermatoborreliosis. Sin embar-

Resumen

La artritis de Lyme persistente en niños se define como la evolución terciaria de la borreliosis de Lyme, localizada únicamente en un órgano específico. Simula la artritis idiopática juvenil oligoarticular, que con anterioridad se relacionaba con una predisposición inmunogenética, con mayor prevalencia del alelo del complejo mayor de histocompatibilidad MHC II DRB1*1104. Esta conexión se utilizó para rastrear nuestros pacientes con artritis persistente de Lyme. Se proponen las características clínicas salientes en relación con la literatura existente; en la revisión se resumen las correlaciones con nuevos descubrimientos en inmunología clínica y básica relacionados con ambas patologías. Se mencionan los factores ecológicos que influyen en el aumento de la prevalencia de la borreliosis de Lyme y se enumeran las hipótesis acerca de la persistencia de especies de *Borrelia* en los seres humanos. Se proponen y revisan nuevos datos obtenidos a partir de la investigación en la enfermedad de Lyme y en enfermedades autoinmunes relacionadas, con atención a una posible explicación para las diferencias individuales en el procesamiento del microorganismo responsable y para la diferente evolución de la enfermedad.

Palabras clave: eritema migratorio, borreliosis de Lyme, artritis de Lyme, enfermedad de Lyme, receptores tipo *toll*

go, cuando la infección no se diagnostica o no se trata, las espiroquetas migran desde el sitio de infección local y alcanzan otros órganos por diseminación sanguínea. Así, pueden desencadenar síntomas en el transcurso de semanas o meses (estadio 2). Las manifestaciones clínicas dependen del órgano afectado y se definen como "síndrome asociado". La infección tisular se acompaña de una reacción inflamatoria que sigue hasta que los mecanismos de defensa específicos e inespecíficos eliminan la *Borrelia*.

Aspectos clínicos

Los órganos blanco de las manifestaciones agudas incluyen los ojos, las articulaciones, el corazón, las meninges y el sistema nervioso. La mayoría de las veces, los síntomas de presentación del estadio 1 (EM) no se reconocen en el momento de la mordedura o han desaparecido cuando surge el estadio 2. Cuando los síntomas del EM en el momento de la infección no se reconocen y no se tratan, la enfermedad específica de órgano y el síndrome asociado pueden persistir semanas o meses. El estadio 2 puede remitir espontáneamente o puede haber remisión parcial; el tratamiento adecuado cura la enfermedad en curso. Cuando la infección es resistente al tratamiento o cuando no se la trata puede evolucionar al estadio 3 de la borreliosis de Lyme en el mismo órgano afectado. Este estadio 3 se caracteriza por un proceso inflamatorio crónico que a veces

ocasiona destrucción del órgano comprometido, en la piel (acrodermatitis crónica atrófica), en las articulaciones (artritis persistente o resistente al tratamiento), en el sistema nervioso central (encefalopatía o encefalomielititis grave) o en el corazón (miocardiopatía dilatada). Para una enfermedad que es consecuencia de la diseminación sanguínea, es bastante extraño que el estadio 2 y el estadio 3 de la enfermedad casi siempre persistan en un único órgano. En el estadio 2, la enfermedad articular generalmente es intermitente, con períodos de exacerbación y de remisión. La duración de los ataques individuales de artritis oscila de días a meses, con una semana en promedio. Entre dichos episodios se producen períodos de remisión que duran días a semanas. La mayoría de las veces, la artritis adopta una forma monoarticular u oligoarticular; afecta las grandes articulaciones y especialmente las rodillas.¹ El cuadro clínico simula los episodios recurrentes de la artritis bacteriana aguda. Alrededor del 10% de los casos de artritis aguda de Lyme (AL) evolucionan a la forma crónica (estadio 3).

En niños, la artritis puede seguir un curso primario progresivo crónico o una forma persistente crónica.¹ Ambas pueden presentarse después de un intervalo y por una respuesta inmune anormal, una regulación inmunológica comprometida y, como tal, simular la artritis idiopática juvenil de tipo oligoarticular (AIJO). La AL de más de 12 meses de duración a pesar del tratamiento antibiótico adecuado se denomina AL persistente o AL resistente a los antibióticos y forma parte del estadio 3 de la enfermedad.²

Aspectos inmunológicos

La investigación inmunológica básica y los resultados experimentales y clínicos brindaron nuevos conceptos acerca de la aparición, progresión y tratamiento de la enfermedad de Lyme, especialmente en la enfermedad prolongada. La investigación reciente en inmunología clínica aporta nuevas perspectivas sobre las características individuales del reconocimiento bacteriano, del procesamiento y de la presentación de antígenos bacterianos degradados al sistema inmune y acerca de la eliminación y depuración de los microorganismos patógenos.

Los receptores tipo *toll* (RTT), recientemente reconocidos como integrantes del sistema inmunitario innato del ser humano, tienen un papel esencial en los mecanismos de defensa antimicrobiana. Son importantes en la señalización de muchas moléculas derivadas de patógenos y de algunas proteínas endógenas asociadas con la activación del sistema inmune.³ Se considera que los RTT son esenciales en el reconocimiento de componentes microbianos, en el inicio de las señales de transducción, en la aparición de inmunidad adquirida específica para el antígeno y también en la regulación de la respuesta inmunitaria.³ Participan en la generación de la inmunidad adaptativa específica para antígenos, especialmente en células Th1. Sin embargo, la colaboración de las Th2 es necesaria para la formación de anticuerpos. Cuando se compromete el equilibrio entre las Th1 y las Th2 con predominio hacia una de ellas, esta respuesta se torna dominante porque la inducción de un tipo celular involucra la inhibición del otro. La distribución, localización, densidad y el sitio de acción de los RTT puede ser diferente en las distintas células y estructuras orgánicas de nuestro cuerpo. Todos los RTT se caracterizan por un dominio extracelular y un dominio único transmembrana seguido de un dominio intracitoplasmático necesario para la transducción de señales. Hasta la fecha se identificaron 10 proteínas transmembrana humanas que pertenecen a la familia de los RTT de mamíferos.

Cada RTT tiene una función propia en el reconocimiento de los microorganismos (bacterias, virus y hongos). El reconocimiento va dirigido a partículas de los agentes agresores, denominadas ligandos.

Los RTT reconocen una amplia especificidad de ligandos diferentes. Una serie de RTT puede agruparse para reconocer los ligandos e inducir respuesta; también pueden reconocer ligandos aisladamente. En resumen, los primeros 6 RTT identificados reconocen ligandos específicos de bacterias; los RTT 3 y 4 también participan en el reconocimiento de patógenos virales específicos, el RTT2 reconoce hongos. Hasta ahora, los RTT 6-8 reconocen específicamente pequeños componentes virales. El RTT 9 tiene propiedades bacterianas y virales y tal vez esté involucrado en la patogenia de las enfermedades autoinmunes. Se confirmó la participación de los RTT 1, 2 y 5 en el reconocimiento de las lipoproteínas de la superficie externa de *Borrelia burgdorferi*.^{4,5} Los RTT también pueden estimular los primeros pasos del sistema inmune de adaptación a través de la inducción de citoquinas proinflamatorias y al inducir la expresión de moléculas coestimuladoras en las células presentadoras de antígeno. Las células dendríticas (CD) parecen tener un papel importante en la inducción de respuestas de las células T y son estimuladas por componentes del sistema inmune innato y adquirido. El tiempo de supervivencia de las CD se relaciona con la función regulatoria –función *timer*– en el sistema inmunitario, incluso en el mantenimiento de la tolerancia de células T a antígenos propios.

En el sistema inmune adaptativo se está investigando la cooperación entre células, otros receptores, citoquinas y quimioquinas. Si bien la mayoría de los elementos genéticos requeridos todavía deben ser caracterizados, parece que la aceleración y la supresión de las respuestas inmunológicas y autoinmunitarias están bajo control genético. El requisito genético más importante tiene que ver con los genes clase II del sistema mayor de histocompatibilidad que codifica proteínas responsables de la presentación de antígenos procesados a las células T CD4+ a través del receptor de células T. Ciertos polimorfismos se asocian con la susceptibilidad a presentar enfermedad y con la evolución clínica particular. Se obtendrán nuevos datos cuando se complete el mapa del haplotipo. Este mapa revelará marcadores genéticos específicos (polimorfismos de nucleótidos únicos), que pueden ser utilizados para rastrear bloques del genoma de 10 000 bases o más, con lo cual se incrementa la capacidad de estudiar largas regiones del genoma para identificar marcadores genéticos asociados con enfermedad. También permitirá revelar vías celulares subyacentes a la patología con la esperanza de crear finalmente nuevos blancos para el abordaje terapéutico. Las diferencias en el número de los polimorfismos de nucleótidos únicos funcionales en genes que codifican los mecanismos inmunitarios pueden asociarse con un sistema inmune efector con actividad exagerada o con mecanismos escasamente reactivos de regulación inmunológica. Sin embargo, no se publicaron datos en este sentido en relación con la EL. Los análisis de ligamiento amplio del genoma podrían brindar algunas respuestas en caso de que puedan agruparse suficientes casos, comparables en edad y sexo y con el mismo patrón de enfermedad.

Respuesta inmune

Obviamente, en el estadio 1, las células inmunitarias reconocen primero a *B. burgdorferi* en el sitio de la mordedura de la garrapata y, poco después, en los ganglios linfáticos que drenan la región. Como reacción clínica aparece una

erupción cutánea que se expande, con infiltrados perivasculares de linfocitos y macrófagos y un pequeño número de células plasmáticas. Cuando este paso no se reconoce o no se trata, un alto porcentaje de los individuos infectados presentará, por diseminación hematogena de *Borrelia*, enfermedad específica de órganos y, posiblemente después, también un fenómeno autoinmune en sitios específicos, el estadio 3.⁴

Durante la infección y la inflamación, la expresión de péptidos propios a partir de los tejidos destruidos probablemente induce un mecanismo de retroalimentación de tolerancia que evita mayor daño.⁵ Cuando este sistema falla, surge la posibilidad de que aparezca un fenómeno autoinmunitario que ocasiona manifestaciones específicas de órgano o sistémicas. La búsqueda de mimetismo molecular o la expresión de péptidos propios en la AL resistente al tratamiento es una nueva dirección en la investigación.⁵ La identificación de anticuerpos con reactividad cruzada contra posibles autoantígenos liberados a partir del tejido dañado o crónicamente infectado, como es el caso del medio inflamatorio de la articulación, podría aportarnos nueva información acerca de la ruptura del mecanismo de retroalimentación de tolerancia en estos enfermos. Recientemente se propuso que el antígeno propio citoqueratina 10 es un posible inductor de células B autorreactivas.⁶ Sin embargo, la necesidad de disponer de un número suficiente de enfermos con una misma definición de enfermedad y controles comparables en edad y sexo (incluso en poblaciones de origen étnico diferente y geográficamente distintas) es un factor que limita la evaluación. En estos pacientes se propuso que la predisposición genética, en asociación con factores ambientales, es un factor predisponente, tal como ocurre en muchas otras enfermedades. Las células B se tornan hiperactivas después de que se compromete el receptor de las células B, un fenómeno desencadenado no sólo por factores extrínsecos sino también por defectos intrínsecos que culminan en una respuesta exagerada a la estimulación inmunitaria.

La inmunogenética y la composición molecular de varios receptores, efectores y células parecen tener un importante papel en combinación con factores ambientales. En la AL parece ocurrir una reacción inmune de dos fases. El estadio 2 tiene mucho en común con una reacción inflamatoria aguda como la que se observa en la artritis infecciosa. En la AL persistente, la clínica del estadio 3 tiene un perfil más autoinmunitario, que simula los hallazgos de la AIJO. Debido a esta similitud analizamos lo conocido acerca de inmunogenética y la AIJO.⁷ La AL resistente a antibióticos se parece a la artritis reumatoidea del adulto y a la AIJO juvenil y por lo tanto es lógico buscar alelos de HLA, en relación con este patrón de enfermedad, específico de la edad. Steere⁵ encontró, en un grupo mucho más amplio de pacientes con AL persistente, una asociación con el HLA-DRB1*0401 y detectó también mimetismo molecular entre un epítipo de células T de OspA y el antígeno 1 (hLTF-1 α) asociado con la función de los linfocitos humanos, un fenómeno que hasta ahora no fue confirmado por otros investigadores. Nuestros hallazgos, en sólo dos niños con AL persistente, establecen una conexión con el alelo más frecuentemente encontrado en la AIJO. Una de las principales razones para esta asociación fue el hecho de que una de las enfermas tenía historia de AIJO, de la cual se había recuperado por completo. Debido a que la AIJO y la artritis reumatoidea son enfermedades diferentes, a juzgar por la evolución clínica y también desde el punto de vista inmunogenético, es probable que exista un alelo HLA-DRB de predisposición distinto. Dado

que sólo comunicamos dos enfermos, se requiere mayor investigación en un grupo más amplio de pacientes. Sin ser concluyentes no pudimos confirmar los hallazgos de Steere⁵ en niños pero encontramos una asociación con el HLA-DRB1*1104, en el grupo HLA-DRB1.⁷ Esto tiene que investigarse en un grupo con más enfermos comparables en edad y con la misma definición de AL persistente. Tal como lo propone Steere, los alelos HLA no influyen en la susceptibilidad global a la infección pero podrían tener que ver con un tipo particular de evolución.

Los títulos elevados de anticuerpos en los estadios 2 y 3 persisten durante años e incluso surgen subgrupos diferentes a lo largo del tiempo con el mismo perfil, una situación que sugiere que hay liberación lenta de *B. burgdorferi* o de antígenos y una respuesta adaptativa de células B en curso. Esta situación motiva la hipótesis de que *B. burgdorferi* sobrevive largos períodos en sitios inmunológicamente privilegiados.⁹ Las recaídas tienen lugar cuando la defensa del huésped reconoce cada una de las proteínas/antígenos extraños de *B. burgdorferi*; también puede haber mutaciones de proteínas/antígenos generados por el microorganismo en el huésped. La evolución del título de anticuerpos específicos en el curso del tiempo y la formación de anticuerpos protectores específicos contra epítipes biodegradados emergentes parecen avalar esta hipótesis. La evolución de la enfermedad en distintos pacientes parece diferir según el estadio propuesto. Sin embargo, se consideraron otras hipótesis: en el curso de la infección, por la unión a proteínas del huésped, puede haber expresión espontánea de proteínas principales de la superficie externa y menor expresión de otras. También se propuso un posible cambio en la respuesta del huésped contra la espiroqueta durante la enfermedad o la persistencia en las células o en estrecha asociación. De hecho, en la enfermedad persistente el proceso inmunológico y la enfermedad parecen autolimitados. Por el contrario, otros grupos tienen algunas dudas en relación con la EL como una enfermedad autolimitada. Acerca de la AL persistente varios trabajos refirieron la remisión de los síntomas después de un cierto período. Podría ser –y existen algunos indicios al respecto– que la erradicación completa de *B. burgdorferi* que invade el organismo lleva más tiempo del que se supuso anteriormente. Se requiere un control estricto para mantener la homeostasis del sistema y evitar la selección de linfocitos B autorreactivos potencialmente dañinos. Todos los eventos autónomos tales como la anergia y la muerte apoptótica y el estímulo externo por el contacto con células del estroma, citoquinas y hormonas participan en el control estricto de la producción de células B. Las células B procesan autoantígenos y contribuyen en el proceso inflamatorio. Para explicar la AL resistente a antibióticos, Steere⁵ propuso cuatro hipótesis principales: infección persistente, retención de antígenos de espiroqueta, autoinmunidad inducida por la infección a partir de epítipes similares de las células T o activación inespecífica paralela. Más de uno de estos mecanismos podrían actuar en conjunto para explicar la AL resistente al tratamiento.

Consideraciones finales

Especialmente en las enfermedades autoinmunes surgen nuevos hallazgos. La señalización intracelular puede ser ineficiente o no lo suficientemente eficaz. La apoptosis o la necrosis pueden modificar o alterar la tolerancia inmunológica. Las células T reguladoras (Treg) pueden transformarse en el pilar esencial, tal como se sugirió recientemente.⁸ Al igual que en la AIJ, la evaluación sinovial de

linfocitos Treg debería formar parte de la valoración de estos pacientes. La falta periódica de reconocimiento inmunológico de *B. burgdorferi* podría motivar un procesamiento diferente o retrasado del microorganismo. Hay indicios de que *B. burgdorferi*, o partes del organismo, pueden sobrevivir en asociación con macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y sinoviales. En nuestro primer artículo brindamos algunas observaciones que avalan esta hipótesis.²

Una de las afirmaciones de Steere⁵ en relación con la AL resistente a antibióticos y a la presencia de cepas diferentes de *B. burgdorferi* en Europa –a diferencia de una única cepa en los Estados Unidos– debe ser dilucidada. En Europa, la información sobre la AL persistente parece similar a la de los Estados Unidos.¹ Hasta ahora, las subespecies diferentes de *B. burgdorferi* en Europa no pudieron asociarse con algún subtipo de enfermedad específica de órgano. Esto hace difícil involucrar un cierto epítipo, a diferencia de la única cepa de *B. burgdorferi* en sentido estricto, presente en los Estados Unidos.

Algunos autores sugirieron que la edad en el momento de la mordedura de la garrapata y que las subespecies de *B. burgdorferi* podrían influir en el curso de la enfermedad. En niños, la AL sigue un curso crónico progresivo primario en alrededor del 18% de los casos.¹ Por otro lado, la mayoría de los pacientes con AL persistente (y también

intermitente) desconocen haber sido mordidos por una garrapata o haber tenido EM.¹ En los adultos, estos fenómenos parecen más raros. En niños de Europa, la presencia concomitante de síntomas de otros órganos es muy infrecuente mientras que en los Estados Unidos, esta situación se observa en más del 15% de los enfermos. Notablemente, el dolor es infrecuente en los niños. El número de casos aumenta en todo el mundo. Se requiere un mejor conocimiento de los diferentes aspectos de la enfermedad y se necesitan mejores posibilidades diagnósticas.

También es importante conocer los reservorios de los microorganismos, el medioambiente de las garrapatas y los lugares privilegiados para su supervivencia para comprender la prevalencia de la enfermedad. Las medidas de protección de fauna, flora y naturaleza y la forma en la que la tierra se utiliza para parques y jardines ocasionaron un aumento de los vectores animales y de poblaciones de garrapatas. Los predadores se han modificado. Los cambios climáticos podrían aumentar el ciclo y los períodos de infestación por semanas y también meses. Los conocimientos crecientes de la EL podrían darnos la oportunidad de estudiar enfermedades nuevas o recientemente reconocidas. También nos ayudarían a comprender la genética, la microbiología, la inmunología, la vacunación y la interacción entre todas estas especialidades médicas.

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Huppertz HI, Karch H, Suschke HJ, Döring E, Ganser G, Thon A, Bents W, and the Pediatric Rheumatology Collaborative Group. Lyme arthritis in European children and adolescents. *Arthritis Rheum* 3:361-368, 1995.
2. Hendrickx G, De Boeck H, Goossens A, Demanet C, Vandenplas Y. Persistent synovitis in children with Lyme arthritis: two unusual cases. An immunogenetic approach. *Eur J Pediatr* 163:646-650, 2004.

3. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol* 17:1-14, 2005.

4. Singh SK, Girschick HJ. Toll-like receptors in $Borrelia burgdorferi$-induced inflammation. *Clin Microbiol Infect* 12:705-717, 2006.

5. Steere AC, Glickstein L. Elucidation of Lyme arthritis. *Nat Rev Immunol* 4:143-152, 2004.

6. Ghosh S, Seward R, Costello CE, Stollar BD, Huber BT. Autoantibodies from synovial lesions in chronic, antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis bind

cytokeratin-10. *J Immunol* 177:2486-2494, 2006.

7. Hendrickx G, Demanet C, Vandenplas Y. Persistent synovitis in two children with Lyme arthritis linked with HLA-DRB1*1104. *Eur J Pediatr* 165:420-421, 2006.

8. Van Eden W, Van der Zee R, Prakken B. Heat-shock proteins induce T-cell regulation of chronic inflammation. *Nat Rev Immunol* 5:318-330, 2005.

9. Malawista SE. Resolution of Lyme arthritis, acute or prolonged: a new look. *Inflammation* 24:493-504, 2000.

Nuevas terapias combinadas para la esclerosis múltiple

New combination therapies for multiple sclerosis



Ann E. Yeh, Columnista Experta de SIIC

Co-Director, Pediatric MS Center of the Jacobs Neurological Institute, Buffalo, EE.UU.

Bianca Weinstock-Guttman, MD, State University of New York, Buffalo, EE.UU.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory autoimmune disease characterized by demyelination and axonal loss in the central nervous system. Although new immunomodulatory therapies including interferon beta and glatiramer acetate became available during the last decade these therapies are only partially effective. There is a continuing need to develop more effective treatment strategies to combat the chronic and progressive aspects of the disease. In view of the complex pathophysiology underlying the MS disease process, combination therapy offers a rational therapeutic approach. Regardless of the treatment strategy to be employed, early intervention will remain the most important factor.

Key words: multiple sclerosis, combination therapies, interferon, glatiramer acetate, natalizumab



Artículo completo en inglés (*full text*), especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor (*ingreso libre*).

Resumen

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria autoinmune caracterizada por desmielinización y pérdida axonal en el sistema nervioso central. Desde la última década se encuentran disponibles nuevas terapias inmunomoduladoras como el interferón beta y el acetato de glatiramer. No obstante, estas terapias son sólo parcialmente efectivas. Existe una necesidad continua de formular estrategias terapéuticas más efectivas para combatir los aspectos crónicos y progresivos de la enfermedad. Dada la compleja fisiopatología subyacente al proceso patológico de la EM, la terapia combinada ofrece un abordaje terapéutico racional. Independientemente de la estrategia terapéutica empleada, la intervención temprana seguirá siendo el factor de mayor importancia.

Palabras clave: esclerosis múltiple, terapias combinadas, interferón, acetato de glatiramer, natalizumab

Introducción a la terapia combinada

Se postula que la esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune mediada por células dirigidas contra los componentes de la mielina del sistema nervioso central.¹ La última década se caracterizó por el descubrimiento de terapias efectivas para la EM que pueden alterar su historia natural. La hipótesis que prevalece sobre la patogenia de la EM es que linfocitos T autorreactivos orquestan una cascada compleja de acontecimientos que comprenden la liberación de citoquinas proinflamatorias, el aumento de las moléculas de adhesión y las metaloproteinasas con interrupción de la barrera hematoencefálica e invasión del sistema nervioso central (SNC) por células T activadas. Es probable que los linfocitos B también participen en algunas formas de la enfermedad a través de la producción de autoanticuerpos.^{2,3}

Algunas inmunoterapias exitosas pueden modificar ciertos aspectos particulares de esta cascada inflamatoria autoinmunitaria. El interferón β (IFN- β), el acetato de glatiramer y, más recientemente, el natalizumab son tres agentes inmunomoduladores importantes que mostraron un beneficio clínico considerable en algunos ensayos clínicos de gran tamaño de EM en estadio de recaídas y remisiones (EMRR). Lamentablemente, estas terapias son sólo parcialmente efectivas y la respuesta varía entre los pacientes. Se están buscando terapias más efectivas. Si se tiene en cuenta la fisiopatología compleja de la EM, la combinación de terapias inmunomoduladoras con dife-

rentes mecanismos de acción y el desarrollo de terapias neuroprotectoras agregadas a las estrategias antiinflamatorias representan enfoques potencialmente sinérgicos del tratamiento de la enfermedad.

En otras enfermedades progresivas crónicas con una fisiopatología compleja como el cáncer, las enfermedades autoinmunes (p. ej., lupus, artritis reumatoidea), hipertensión, insuficiencia cardíaca y hepatopatía, se utilizan ampliamente las terapias combinadas ("cócteles de fármacos"). Estas terapias deben tener diferentes mecanismos de acción, efectos sinérgicos o al menos aditivos, baja toxicidad y la posibilidad de ser administradas de forma práctica.

Actualmente, sólo existe un protocolo de terapia combinada comprobado en la EM, la combinación de IFN- β -1 con natalizumab, que fue evaluada en el estudio SENTINEL (véase más adelante), si bien numerosos estudios de fase I y de fase II evaluaron distintas estrategias. Los resultados beneficiosos observados en estos estudios preliminares deben ser confirmados en ensayos de fase III de mayor tamaño. Esta revisión resume los resultados de algunos trabajos recientes que utilizaron terapias combinadas modificadoras de la enfermedad.

Terapias de la enfermedad en la EMRR

Actualmente, la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos aprobó cuatro medicamentos modificadores de la enfermedad para el tratamiento de la EMRR, que incluyen IFN- β -1a (IFN- β -1a; IFN- β -1b, acetato de glatiramer y natalizumab, mientras que la mitoxantrona está aprobada para la EM secundaria progresiva y recurrente que empeora. Se cree que el IFN- β actúa en la esclerosis múltiple a través de la inhibición de citoquinas

Recepción: 14/12/2006 - Aprobación: 7/8/2007

Primera edición, www.sicisalud.com: 21/8/2007

Enviar correspondencia a: Bianca Weinstock-Guttman, Women & Children's Hospital of Buffalo, 219 Bryant Street, Buffalo, NY, 14222, EE.UU. bguttman@thejni.org

proinflamatorias, la inducción de mediadores antiinflamatorios, la reducción de la migración celular y la inhibición de células T autorreactivas.^{4,5} Algunos estudios de fase III de gran tamaño mostraron que la administración crónica de IFN- β reduce la cantidad de recaídas y disminuye la progresión de la discapacidad física en los pacientes con EMRR. Los estudios mostraron una reducción de alrededor del 30% en la tasa de exacerbaciones (recaídas) en los pacientes tratados mientras duró el estudio.⁶⁻¹³

Asimismo, se vio que el acetato de glatiramer presenta beneficio terapéutico en la EMRR.¹⁴⁻¹⁷ El acetato de glatiramer es la sal de acetato de una mezcla de polipéptidos sintéticos compuestos por L-alanina, ácido L-glutámico, L-lisina y L-tirosina. El fármaco fue ideado para imitar a la proteína básica de mielina del ser humano y se postula que induce una respuesta de linfocitos T supresores específicos de la mielina y que inhibe los linfocitos T efectoros específicos.^{15,16} El tratamiento consiste en la inyección subcutánea diaria de 20 mg. En un ensayo fundamental de fase III, el acetato de glatiramer mostró una reducción del 29% en la cantidad de recaídas en el grupo tratado comparado con el placebo.¹⁴

El natalizumab, anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, fue aprobado como nuevo agente terapéutico en la EM. El natalizumab se une a la subunidad $\alpha 4$ de $\alpha 4\beta 1$ (antígeno muy tardío 4, VLA-4) y las integrinas $\alpha 4\beta 7$ (moléculas de adhesión) que obstaculizan la interacción entre VLA-4 y su contrarreceptor, molécula de adhesión al endotelio vascular 1 (VCAM-1). La interrupción de estas interacciones moleculares antagoniza los procesos de adhesión entre leucocito y endotelio necesarios para una migración eficaz de los leucocitos a través del endotelio de la barrera hematoencefálica que reduce el reclutamiento de las células inmunitarias a los sitios de inflamación dentro del SNC.¹⁸

La eficacia del natalizumab para el tratamiento de la EM con recaídas ha sido evaluada inicialmente en un estudio de fase II y un estudio de combinación (IFN- β y natalizumab) de pequeño tamaño.^{19,20} Los dos importantes ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo de fase III probaron indudablemente que el natalizumab es uno de los tratamientos más eficaces en la EMRR.^{21,22} En el ensayo AFFIRM²¹ se comparó el tratamiento con natalizumab (300 mg, infusión intravenosa, una vez cada 4 semanas) con placebo. En el ensayo SENTINEL, se comparó la combinación de natalizumab más IFN- β -1a (natalizumab: 300 mg, infusión intravenosa, una vez cada 4 semanas; IFN- β -1a, 30 mcg, inyección intramuscular, una vez a la semana) con placebo más IFN- β -1a.²² Ambos ensayos demostraron la eficacia del tratamiento con natalizumab para reducir la tasa de recaídas, la progresión de la enfermedad y la aparición de nuevas lesiones en la resonancia magnética (RMN) en la EM. El natalizumab fue bien tolerado y los eventos adversos que fueron significativamente más frecuentes en el grupo con natalizumab, comparados con el placebo, fueron fatiga y reacciones adversas. Es importante señalar que se observaron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, una infección rara y habitualmente letal del sistema nervioso central causada por el poliovirus JC en asociación con la terapia con natalizumab combinada con IFN, que condujeron a su interrupción.²³⁻²⁵ Después de un extenso proceso de revisión, la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos aprobó la reintroducción del natalizumab para el tratamiento de la EM. El natalizumab pertenece a una nueva clase promisoriosa de agentes terapéuticos para el tratamiento de la EM con recaídas.

Sin embargo, dado que se asocia con riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva, es necesaria una evaluación individualizada de la relación riesgo-beneficio antes de iniciar el tratamiento. Durante el tratamiento es necesario mantener una estricta vigilancia clínica. En la actualidad, su uso requiere el registro del paciente y de quien efectúa la prescripción y la adhesión a pautas específicas trazadas en un mapa de riesgos (programa TOUCH) (prospecto del envase del natalizumab).

La mitoxantrona es un agente citotóxico antracendiónico con propiedades inmunosupresoras. Se realizaron algunos estudios de seguridad y eficacia.²⁶ Sobre la base de los resultados de un estudio de fase III con 194 pacientes asignados de forma aleatoria a dos grupos de tratamiento (mitoxantrona 12 mg/m² versus 5 mg/m²) y un grupo con placebo, este agente fue aprobado en los EE.UU. y Europa para el tratamiento de la EMRR y la EM secundaria progresiva.²⁶ La mitoxantrona se encuentra relacionada estructuralmente con los agentes antraciclínicos con cardiotoxicidad bien establecida. El uso clínico prolongado de mitoxantrona requiere precaución; la dosificación acumulativa de por vida no debe exceder 140 mg/m². Se debe realizar una evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (ventriculografía isotópica o ecocardiograma) antes de cada infusión de mitoxantrona y un control cuidadoso regular de los hemogramas debido al riesgo asociado conocido de leucemia aguda relacionada con el tratamiento.²⁸⁻³¹

Terapias combinadas

Definición de respuesta parcial

Lamentablemente, muchos pacientes con EM que reciben monoterapia activa experimentan recaídas o muestran un deterioro neurológico continuo y lesiones progresivas y atrofia encefálica en la RMN. Se considera que los enfermos que se encuentran en tratamiento con IFN- β han alcanzado un estado de equilibrio inmune asociado a un efecto terapéutico completo 6 meses a 1 año después de iniciar el tratamiento con IFN- β y acetato de glatiramer. Por lo tanto, se debe controlar cuidadosamente la respuesta clínica y en la RMN (es decir, evaluación clínica cada 3-6 meses y una RMN anual) luego de iniciada la monoterapia aprobada para la EM (es decir IFN- β o acetato de glatiramer). Es probable que los pacientes que muestran actividad clínica y en la RMN luego de este período estén experimentando respuestas terapéuticas incompletas o parciales. No existe ningún algoritmo aceptado para la conducción de la respuesta parcial, aunque sugerimos los pasos siguientes:

1. Aumentar la frecuencia de la terapia con IFN- β (es decir, pasar de una vez a la semana a tres veces a la semana o en días alternos. Aunque algunos informes sostienen una ventaja a corto plazo de la dosificación más frecuente sobre las recaídas, la magnitud de la ventaja es pequeña.^{32,33} Se debe ponderar esta pequeña ventaja potencial contra las desventajas asociadas de las dosis subcutáneas frecuentes comparadas con los regímenes de dosis una vez a la semana por vía intramuscular,³⁴ ya que la dosificación más frecuente se asocia con anticuerpos neutralizantes altos y menor eficacia según los parámetros de la RMN y clínicos.³⁵⁻³⁷

2. Cambio de una monoterapia por otra. Por ejemplo, los pacientes con títulos positivos sostenidos de anticuerpos neutralizantes ≥ 20 pueden pasar de IFN- β a acetato de glatiramer. El cambio del acetato de glatiramer por IFN- β también es una opción, sobre todo dado el efecto rápido

y fuerte del IFN- β sobre la actividad inflamatoria medida por RMN.¹³ Sin embargo, se debe considerar firmemente la terapia combinada en los pacientes negativos para los anticuerpos neutralizantes que tienen una respuesta parcial (véase más adelante).

3. Agregar agentes a la terapia de "plataforma" con IFN- β o acetato de glatiramer, que incluyen otros agentes inmunomoduladores o agentes citotóxicos, lo que demostró tener un efecto beneficioso como monoterapia en la EM.

Las estrategias de protección axonal y reparación tisular representan otros candidatos importantes para mejorar las intervenciones terapéuticas en la EM. Estas combinaciones se explicarán luego.

Combinación de agentes inmunomoduladores IFN- β y acetato de glatiramer

El IFN- β y el acetato de glatiramer, agentes con diferentes mecanismos de acción, están aprobados en los EE.UU. y la mayoría de los países europeos y asiáticos para el tratamiento de la EMRR. Aunque algunos datos *in vitro* preliminares demostraron un efecto aditivo de los dos productos,³⁸ información suplementaria obtenida en modelos animales^{39,40} planteó preocupaciones por una interacción antagonista. Lublin presentó resultados preliminares de un estudio de fase I de 33 pacientes con EMRR que recibieron terapia con IFN- β -1a como mínimo durante 6 meses.⁴¹ Se agregaron inyecciones diarias de acetato de glatiramer mientras se continuaba con el interferón. Los resultados sugirieron que la combinación era segura y hubo una tendencia hacia una disminución en la cantidad media de lesiones que reforzaban con gadolinio, desde 0.83 ± 2.2 en el basal hasta 0.44 ± 1.0 después de 6 meses de terapia combinada. Se está realizando el reclutamiento para un estudio de fase III de gran tamaño que recibió apoyo financiero de los *National Institutes of Health* (CombiRx) que evaluará los beneficios de la terapia combinada de IFN más acetato de glatiramer comparada con acetato de glatiramer e IFN- β -1a solos.

IFN- β y azatioprina

La azatioprina es un análogo de las purinas con efectos inmunomoduladores sobre las células T y B. Se demostró que era beneficiosa en la EMRR, pero parece ser menos eficaz para prevenir la progresión de la enfermedad.⁴² Este agente es una opción terapéutica en los pacientes con EMRR que no responden al tratamiento con IFN- β o acetato de glatiramer.

Los resultados preliminares de un estudio completado recientemente con 181 pacientes tratados con IFN- β combinado con azatioprina y esteroides en bajas dosis comparados con IFN- β -1a aislado en la EMRR fueron presentados recientemente en ECTRIMS 2006, en Madrid.⁴³ No se observó ningún beneficio clínico claro medido por la tasa de recaídas ni por la proporción de los pacientes con discapacidad sostenida al final del segundo año del estudio. Sin embargo, la combinación triple favoreció una menor acumulación de lesiones T2 en la RMN ($p = 0.01$) comparada con la monoterapia con IFN. Otros dos estudios de pequeño tamaño mostraron una disminución de la carga de lesiones, los ataques clínicos y las lesiones con refuerzo con el uso de esta combinación.^{44,45} En general, la combinación fue bien tolerada aunque se recomienda un monitoreo estricto del laboratorio porque puede producirse linfopenia.

Se está llevando a cabo un estudio italiano de 2 años de duración y gran tamaño: el *Azathioprine Secondary Pro-*

gressive Interferon treated patients Randomized Evaluation (ASPIRE).⁴⁶ Este ensayo evaluará el beneficio de la terapia combinada de IFN- β -1b y azatioprina para prevenir la progresión de la discapacidad en los pacientes con EM secundaria progresiva.

IFN- β con micofenolato mofetilo

El micofenolato mofetilo, un inmunosupresor potente, es un inhibidor selectivo de inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa tipo II, la enzima responsable de la síntesis *de novo* del nucleótido de purina guanina dentro de los linfocitos T y B activados y los macrófagos. Se han realizado revisiones prospectivas (abiertas) y retrospectivas de la combinación de micofenolato mofetilo con IFN- β o acetato de glatiramer.⁴⁷⁻⁴⁹ Estos estudios mostraron constantemente que el micofenolato mofetilo es bien tolerado. En cada uno de estos estudios hubo una tendencia hacia la mejoría con el uso de parámetros clínicos y de RMN.⁴⁷⁻⁴⁹ Es necesario realizar estudios controlados de mayor tamaño antes de poder efectuar recomendaciones terapéuticas.

IFN- β y metotrexato

El metotrexato es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa. El metotrexato en una dosis oral baja (7.5 mg semanal) mostró beneficio para disminuir la progresión de la enfermedad en los pacientes con EM progresiva en un estudio de fase II.^{50,51} En baja dosis, es un agente inmunomodulador y antiinflamatorio con efectos inhibidores sobre los mecanismos inmunitarios celulares y humorales. Es necesario realizar hemogramas y pruebas de función hepática mensuales por la toxicidad hepática y la supresión medular potenciales inducidas por metotrexato.

Calabresi y col. publicaron los resultados de un ensayo clínico de fase VII (seguridad/tolerabilidad) abierto que utilizó una combinación de IFN- β -1a y metotrexato oral (20 mg) en 15 pacientes con EM con remisiones y recaídas resistente al tratamiento.⁵² Con el uso de esta combinación, los pacientes se mantuvieron estables o mejoraron y mostraron significativamente (44%) menos lesiones que reforzaban con gadolinio en la RMN. No se observaron efectos adversos graves. El efecto colateral más frecuente fueron las náuseas. Sobre la base de estos resultados, se lanzó un estudio multicéntrico de gran tamaño sobre la terapia combinada en los pacientes con respuesta parcial al IFN- β -1a, *Avonex Combination Therapy* (ACT). Recientemente se completó este estudio que evaluó el beneficio de IFN- β -1a combinado con metotrexato oral semanal (20 mg), *versus* IFN- β -1a y placebo *versus* dos grupos adicionales: IFN- β -1a con esteroides intravenosos bimensuales y IFN- β -1a con esteroides intravenosos y metotrexato oral semanal.⁵³ Se espera que los resultados se encuentren disponibles para comienzos de 2007.

Rowe y col. evaluaron la seguridad y la eficacia del metotrexato IV bimensual en dosis alta con rescate con leucovorina (total de 6 tratamientos), combinado con IFN- β -1a, en 15 pacientes con EM con recaídas que empeoraba.⁵⁴ Esta combinación produjo la estabilidad de la enfermedad en esta pequeña cohorte. Aunque los datos preliminares sugirieron una mejoría en MSFC y los parámetros inmunitarios durante el tratamiento combinado, un seguimiento de 41 meses mostró estabilidad de la enfermedad durante un período extenso, después de lo cual la mayoría de los pacientes comenzaron a declinar gradualmente hacia un valor cercano a sus puntajes de entrada.⁵⁵

IFN- β y glucocorticosteroides

Existe consenso general acerca de que los glucocorticoides administrados por vía intravenosa (habitualmente como 500-1 000 mg de metilprednisolona diarios durante 3 a 5 días) acortan la duración de las recaídas agudas en la EM^{56,57,59} y pueden retrasar la evolución de la EM clínicamente definida luego de un primer ataque de neuritis óptica.⁵⁹ Se puede lograr una eficacia similar con esteroides por boca.⁵⁸ Existen datos conflictivos relativos al papel de la administración crónica de esteroides para prevenir la progresión de la enfermedad en la EM. En un estudio doble ciego de fase II de dos dosis de pulsos de metilprednisolona IV en pacientes con EM progresiva con recaídas no mostró ningún beneficio significativo sobre la progresión de la discapacidad.⁶⁰

Un ensayo clínico reciente de fase II de 5 años de duración, a ciego, controlado y aleatorizado, de pulsos de metilprednisolona IV en pacientes en EMRR demostró que la administración crónica de pulsos de metilprednisolona IV puede limitar los marcadores clínicos y de la RMN de progresión de la enfermedad.⁶¹ Está en curso un ensayo que evalúa combinaciones de pulsos de metilprednisolona IV con IFN- β (ACT)⁵³ (véase antes).

No obstante, se han planteado reservas sobre los beneficios del tratamiento combinado con esteroides en un análisis recientemente publicado de la terapia con IFN- β combinado con prednisona. Este enfoque no aumentó significativamente los efectos inhibidores del IFN- β sobre las citoquinas proinflamatorias TNF- α , IL-2, IL-2R e ICAM. Más aun, el agregado de terapia con prednisona antagonizó el efecto beneficioso del IFN- β sobre el aumento de IL-10 y CD95 soluble.⁶²

Combinación con un agente más específico

IFN-b-1a y natalizumab

En la actualidad existe sólo un protocolo de combinación terapéutico comprobado en la EM, la combinación de IFN- β -1a con natalizumab *versus* IFN- β -1a evaluada en un importante ensayo a doble ciego, el estudio SENTINEL.²² En este estudio, la terapia combinada condujo a una reducción del 24% en el riesgo relativo de progresión sostenida de la discapacidad (HR 0.76; IC 95%: 0.61-0.96; $p = 0.02$). Las estimaciones de Kaplan-Meier de la probabilidad acumulada de progresión sostenida a los 2 años fueron del 23% con el tratamiento combinado *versus* el 29% con el IFN- β -1a solo. Esto representa una reducción del 24% en el riesgo de progresión de la discapacidad (HR: 0.76; IC 95%: 0.61-0.96; $p = 0.02$). La terapia combinada también se asoció con una menor tasa de recaída anual que fue de 0.82 con IFN- β solo *versus* 0.38 ($p < 0.001$) en el grupo de combinación, lo que representa una reducción del 54%. Este beneficio se mantuvo a los 2 años (0.34 en el grupo de tratamiento combinado *versus* 0.75 en el grupo con IFN- β solo, $p < 0.001$). El riesgo de recaída fue 50% más bajo con la terapia combinada ($p < 0.001$). La cantidad de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o en crecimiento en el período de 2 años se redujo de 5.4 con IFN- β -1a solamente hasta 0.09 con la terapia combinada ($p < 0.001$), lo que representa una reducción del 83% con el tratamiento combinado. La cantidad media de lesiones que reforzaban con gadolinio a los 2 años fue de 0.9 con IFN- β -1a solo y de 0.1 con la terapia combinada, lo que representa una reducción del 89% ($p < 0.001$).²² Un ensayo de combinación de seguridad de menor tamaño de 6 meses de duración con acetato de glatiramer con natalizumab *versus* acetato de glatiramer solo (GLANCE) mostró que, dentro del período de estudio, el natalizumab agrega-

do al acetato de glatiramer era seguro. Se observaron tendencias positivas en la RMN y las medidas clínicas.⁶³

Tratamiento con IFN-b y anticuerpos contra IL-2

El daclizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado específico de la cadena α del receptor de la interleuquina 2. El anticuerpo mostró efectos promisorios combinado con interferón o como monoterapia. Se realizaron dos ensayos de fase III sobre daclizumab en pacientes con una respuesta incompleta al IFN- β . Ambos estudios mostraron una reducción importante en la cantidad total de lesiones con refuerzo de contraste con el uso del tratamiento combinado.^{64,65} En el segundo estudio, los pacientes que quedaban sin lesiones que reforzaban con contraste recibían monoterapia con daclizumab, mientras que aquellos que continuaban con lesiones activas se mantenían con el tratamiento de combinación. El tratamiento disminuyó el número de lesiones que reforzaban y el de recaídas ($p = 0.005$).

Anticuerpos antimetaloproteinasas de la matriz

Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) son importantes para el remodelado de la matriz extracelular.⁶⁶ En la EM hay un aumento de la producción de MMP-9 (también conocida como gelatinasa B), de la cual se demostró recientemente que produce una división proteolítica del IFN- β , lo que daña su bioactividad, y por ende contrarresta sus efectos antivirales e inmunomoduladores.⁶⁷ Previamente se observó que la minociclina en alta dosis es un inhibidor potente de la MMP-9 y la MMP-2.^{68,69} Recientemente se presentaron los resultados preliminares de un estudio de seguridad y eficacia de pequeño tamaño y 12 meses de duración de IFN- β -1a iniciado simultáneamente con minociclina 100 mg dos veces al día en 14 pacientes con EMRR.⁷⁰ La combinación fue bien tolerada. Se están realizando dos estudios de seguridad/eficacia, el primero evalúa la combinación de acetato de glatiramer con minociclina, y el segundo, la combinación de doxiciclina oral (otro potente inhibidor de las MMP) con IFN- β -1a intramuscular.^{71,72} Los resultados preliminares del primer estudio son promisorios.⁷²

IFN- β y quimioterapias inmunosupresoras

IFN- β y ciclofosfamida

Se evaluó la ciclofosfamida, un agente alquilante con potentes efectos citotóxicos e inmunosupresores, en ensayos controlados y no cegados que utilizaron altas dosis intravenosas como terapia de inducción o en ciclos repetidos; estos regímenes mostraron beneficio en los pacientes con EM secundaria progresiva en algunos estudios,^{73,74} pero no en todos ellos.⁸⁵ La ciclofosfamida tiene múltiples efectos colaterales que incluyen leucopenia, miocarditis, cistitis hemorrágica y alopecia. Por lo tanto, la ciclofosfamida se considera un tratamiento en los pacientes con enfermedad activa que no han respondido a tratamientos menos tóxicos o que tienen una evolución rápidamente progresiva.^{76,77}

Un ensayo controlado que evaluó IFN- β -1a con 6 ciclos mensuales de ciclofosfamida + metilprednisolona IV o ésta sola en 59 pacientes que no respondieron al tratamiento estándar con IFN- β sugirió que la ciclofosfamida puede ser superior a la metilprednisolona IV combinada con IFN- β -1a. Sin embargo, probablemente sea necesario el tratamiento con ciclofosfamida durante más de 6 meses, sobre todo en los pacientes que presentan un refuerzo continuo con gadolinio a pesar del tratamiento con IFN- β .⁷⁸ Otros datos preliminares de un estudio controlado y aleatorizado de 9 meses de duración de IFN- β -1a con ciclofosfamida oral

semanal (150 mg a 200 mg/m²) o placebo en un grupo de 24 pacientes con enfermedad en recaída mostraron que la ciclofosfamida oral era bien tolerada. Los pacientes que recibieron ciclofosfamida respondieron mejor que aquellos que sólo recibieron IFN-β.⁷⁹

IFN-β y mitoxantrona

Una cohorte pequeña de 10 pacientes con EMRR o EM secundaria progresiva con respuesta incompleta al tratamiento con IFN-β-1b recibieron IFN-β-1b combinado con mitoxantrona (5 mg/m²) mensual.⁸⁰ Dentro de los 6 meses de seguimiento, hubo una disminución de la cantidad de lesiones que reforzaban con gadolinio en la RMN y en la cantidad de recaídas. No se observaron efectos colaterales graves y la combinación pareció segura y beneficiosa.⁸⁰ Se necesitan estudios prolongados de mayor tamaño antes de obtener conclusiones finales.

Inducción con mitoxantrona

Los resultados preliminares de un estudio de seguridad/eficacia aleatorizado que evaluó una terapia de inducción breve con mitoxantrona (3 ciclos mensuales de 12 mg/m² de mitoxantrona/mes) seguida por tratamiento con acetato de glatiramer durante 15 meses comparada con acetato de glatiramer solo durante 18 meses en pacientes con EMRR indican que la combinación fue bien tolerada. Hubo una tendencia hacia una menor tasa de recaídas en el grupo con la combinación (0.16 versus 0.32 en el grupo con acetato de glatiramer). La terapia combinada produjo una reducción mayor del 89% (p = 0.0001) en la cantidad total de lesiones que reforzaban con gadolinio a los 6 y 9 meses, comparada con el acetato de glatiramer solamente.⁸¹ Los datos de un estudio retrospectivo de Boggild y col. observaron que esta combinación producía una reducción del 90% en la tasa de recaídas en 27 pacientes, algunos de los cuales no habían recibido ningún tratamiento. Esto persistió durante un período de observación de hasta 6.5 años.⁸² Se está realizando un estudio prospectivo más grande.⁸²

Otros tratamientos combinados

Estatinas

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, las "estatinas", reducen el colesterol y pueden tener efectos inmunomoduladores independientes de sus propiedades reductoras del colesterol. Las estatinas pueden tener propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras.⁸³⁻⁸⁵ Un estudio multicéntrico, aleatorizado, con evaluadores cegados y grupos paralelos de Suiza está llevando a cabo el *Swiss Atorvastatin and IFN-β-1b in EM* (SWABIMS), que investiga la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la atorvastatina (40 mg) en los pacientes con EMRR tratados con IFN-β-1b.⁸⁶ Los resultados estarán disponibles en otoño de 2007. Además, pronto se llevará a cabo un ensayo que combina una estatina (atorvastatina)

con BHT-3009, un plásmido de ADN que expresa la proteína básica de mielina humana de longitud completa. Treinta pacientes serán asignados aleatoriamente a BHT-3009 solo o combinado con atorvastatina en un estudio de fase III.⁸⁷ Sobre la base de datos recientes en un modelo animal que mostró efectos beneficiosos (que previnieron o revirtieron la EAE clínica e histológica al combinar dosis subóptimas de acetato de glatiramer y atorvastatina) se está planificando cuidadosamente un estudio clínico en pacientes con EM para evaluar esta combinación.⁸⁸

Agentes para enfermedades infecciosas

Varios autores creen que la EM está relacionada con una infección en progresión o reactivada y varios microorganismos (que incluyen HHV-6, virus de Epstein-Barr y *Chlamydia pneumoniae*) han sido asociados con la enfermedad. No es clara la relación causa-efecto entre los agentes infecciosos y la fisiopatología de la enfermedad.⁸⁹ Un estudio piloto de pequeño tamaño que comparó el beneficio de una terapia combinada de antibióticos (rifampicina, 300 mg dos veces al día con azitromicina, 500 mg en días alternos) durante 6 meses en comparación con placebo mostró una tendencia a un efecto beneficioso.⁹⁰ Los resultados preliminares de los ensayos de tratamiento con agentes antivirales como valaciclovir solo o combinado con terapias beneficiosas comprobadas (IFN-β, acetato de glatiramer) han sido desalentadores.⁹¹

Otras terapias

Se han citado otras múltiples estrategias que incluyen vitamina B₁₂ 1 mg IM semanal con lofepramina (70 mg) o L-fenilalanina (500 mg dos veces al día),^{92,93} GEMPS1 (una combinación oral de polipéptidos funcionales, ácidos grasos, antioxidantes, eliminadores de radicales libres y aminoácidos unidos individualmente a polilisinas lineales),⁹⁴ y una dieta hipograsa con suplemento de omega-3⁹⁵ solo o como agregado a las terapias de plataforma. Las combinaciones parecen ser seguras pero se necesitan estudios con muestras más grandes para evaluar su eficacia.

Conclusiones

La esclerosis múltiple es una enfermedad tratable pero todavía no es curable. Las terapias actuales son principalmente efectivas como profilaxis en el estadio de RR de la enfermedad, mientras que las terapias más agresivas que parecen ser beneficiosas en el estadio progresivo tienen sólo un beneficio limitado y una toxicidad importante. El neurólogo general individualiza en la actualidad las recomendaciones de la terapia combinada para una indicación aún no autorizada, a menudo en consulta con un especialista en EM. Sin embargo, es necesario estudiar el beneficio de estas terapias combinadas con estudios controlados bien diseñados.

La Dra. Weinstock-Guttman ha recibido honorarios como consultora y conferencista de Biogen-Idec Inc, Teva Neuroscience y Serono Inc., además recibió subsidios de las dos últimas empresas. La Dra. Yeh no manifiesta conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Rudick R, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, Kinkel R, Ransohoff R. Management of multiple sclerosis. *New Engl J Med* 337:1604-1611, 1997.

2. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47:707-17, 2000.

3. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 125:1450-61, 2002.

4. Weinstock-Guttman B, Ransohoff RM, Kinkel RP, Rudick RA. The interferons: Biological effects mechanisms of action, and use in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 37:7-15, 1995.
5. Yong VW, Chabot S, Stuve O, Williams G. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. Mechanism of action. *Neurology* 51:682-689, 1998.
6. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I Clinical results of a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 65:65-661, 1993.
7. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 39:285-294, 1996.
8. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon β -1a subcutaneously in Multiple Sclerosis) study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 352:1498-1504, 1998.
9. European Study Group on Interferon β -1b in secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 352:1491-1497, 1998.
10. Secondary Progressive Efficacy Clinical trial of Recombinant Interferon-beta-1a in MS (SPECTRIMS) study Group. Randomized controlled trial of recombinant interferon beta-1a in secondary progressive MS. Clinical results. *Neurology* 56:1496-1504, 2001.
11. Goodkin DE, the North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: clinical and MRI results of a 3-year randomized controlled trial (abstract). Late Breaking News. Presented at the 52nd annual meeting of the American Academy of Neurology, San Diego, 2000.
12. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 59:679-87, 2002.
13. Calabresi PA, Stone LA, Bash CN, et al. Interferon beta results in immediate reduction of contrast-enhanced MRI lesions in multiple sclerosis patients followed by weekly MRI. *Neurology* 48:1446-8, 1997.
14. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 45:1268-1276, 1995.
15. Chen M, Gran B, Costello K, et al. Glatiramer acetate induces a Th2-biased response and crossreactivity with myelin basic protein in patients with MS. *Mult Scler* 7:209-19, 2001.
16. Dhib-Jalbut S. Sustained immunological effects of Glatiramer acetate in patients with multiple sclerosis treated for over 6 years. *J Neurol Sci* 201:71-7, 2002.
17. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging—measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol* 49:290-7, 2001.
18. Archelos JJ, Previtali SC, Hartung HP. The role of integrins in immune-mediated diseases of the nervous system. *Trends Neurosci* 22:30-8, 1999.
19. Miller DH, Khan QA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 348: 15-23, 2003.
20. Vollmer TL, Phillips JT, Goodman AD, et al. An open label safety and drug interaction study of natalizumab (Antegren) in combination with IFN beta in patients with MS. *Multiple Sclerosis* 10(5):511-520, 2004.
21. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354(9):899-910, 2006.
22. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354(9):911-23, 2006.
23. Van Assche G, Van Ranst M, Sciort R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease; *N. Engl J Med* 353:362-368, 2005.
24. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ et al. Progressive multifocal encephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 353:375-381, 2005.
25. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL, Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 353:369-374, 2005.
26. Hartung HP, Gonsette R, Konig N, et al, and the MIMS-Study Group. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet* 360:2018-2025, 2002.
27. Kita M, Cohen JA, Fox RJ, et al. A phase II trial of mitoxantrone in patients with primary progressive multiple sclerosis; 56th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; San Francisco, California; *Neurology* 512:004, 2004.
28. Ledda A, Caocci G, Spinicci G et al. Two new cases of acute promyelocytic leukemia following mitoxantrone treatment in patients with multiple sclerosis. *Leukemia* 20(12):2217-2218, 2006.
29. Vicari AM, Ciceri F, Folli F et al. Acute promyelocytic leukemia following mitoxantrone as a single agent for the treatment of multiple sclerosis. *Leukemia* 12(3) 441-2, 1998.
30. Cattaneo C, Almicci C, Porlenghi E et al. A case of acute promyelocytic leukaemia following mitoxantrone treatment of multiple sclerosis. *Leukemia* 17(5):985-6, 2003.
31. Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 18(6):379-96, 2004.
32. Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS; The EVIDENCE Trial. *Neurology* 359:1453-1460, 2002.
33. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every other day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis; results of a 2-year prospective randomized multicenter study (INCOMIN). *Lancet* 359:1453-1460, 2002.
34. IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Neutralizing antibodies during treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b: experience during the first 3 years. *Neurology* 47:889-894, 1996.
35. The PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 56:1628-1636, 2001.
36. Pachner AR. Anti-IFNB antibodies in IFNB-treated MS patients. *Neurology* 61(suppl 5):S1-S5, 2003.
37. Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, et al. Clinical importance of neutralizing antibodies against interferon beta in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Lancet* 302:1184-1191, 2003.
38. Milo R, Panitch H. Additive effects of copolymer-1 and interferon beta-1b on the immune response to myelin basic protein. *J Neuroimmunol* 61:185-93, 1995.
39. Brod SA, Lindsey JW, Wolinsky JS. Combination therapy with glatiramer acetate (copolymer-1) and a type I interferon (IFN-alpha) does not improve experimental autoimmune encephalomyelitis. *Ann Neurol* 47:127-31, 2000.
40. Zang Y, Hong J, Robinson R, et al. Immune regulatory properties and interactions of Copolymer I and beta-interferon 1a in MS. *J Neuroimmunol* 144-153, 2003.
41. Lublin F, Cutter G, Elfont R, et al. A trial to assess the safety of combining therapy with interferon beta-1a and glatiramer acetate in patients with relapsing MS (abstract). *Neurology* 56(suppl 3):A148, 2001.
42. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 38:1051-5, 1991.
43. Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J et al. Efficacy results form randomized, double blind, placebo controlled study of intramuscular IFN beta-1 β , azathioprine, and corticosteroid combination therapy in patients with RRMS. *Multiple Sclerosis* 12:S11, 61, 2006.
44. Calabrese PA, Bash CN, Costello K, et al. Optimization of the safety and efficacy of interferon beta1b and azathioprine combination therapy in multiple sclerosis. *Neurology Abstract* PO6.089, 2004.
45. Fernandez O, Guerra M, Mayorga C, et al. Combination therapy with interferon beta-1b and azathioprine in secondary progressive MS. A 2 year pilot study. *J Neurol* 249:1058-62, 2002.
46. Montanari E, Manneschi L, Pesci I, Merelli E, et al. ASPIRE (Azathioprine Secondary Progressive Interferon treated patients; Randomized Evaluation) study: baseline data from a 2-years double blind, randomized, multicentre, pilot study; ECTRIMS/ACTRIMS Thessaloniki, Greece. *Multiple Sclerosis* P343, 2005.
47. Frohman EM, Brannon K, Racke MK, Hawker K. Mycophenolate mofetil in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 27(2):80-3, 2004.
48. Vermersch P, Wauquier N, Bourteel H, et al. Treatment of multiple sclerosis with a combination of interferon beta-1a (Avonex) and mycophenolate mofetil (Cellcept): results of a phase II clinical trial. Program and abstracts of the 56th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; San Francisco, California. Abstract S29.001; 2004.
49. Gogovska I, Ljapcev R. Interferon beta with mycophenolate mofetil in MS, ECTRIMS/ACTRIMS Thessaloniki, Greece. *Multiple Sclerosis* 11(Suppl 1):S170:P640, 2005.
50. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S et al. Low dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 37:30-40, 1995.
51. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S. Low-dose oral methotrexate in chronic progressive multiple sclerosis: analysis of serial MRIs. *Neurology* 47:1153-7, 1996.
52. Calabresi PA, Wilterdink JL, Rogg JM, et al. An open-label trial of combination therapy with interferon beta-1a and oral methotrexate in MS. *Neurology* 58:314-7, 2002.
53. Cohen J, Calabresi PA, Fisher E, et al. Rationale, design, and baseline data for the Avonex Combination Trial; ECTRIMS/ACTRIMS Thessaloniki, Greece. *Multiple Sclerosis* P588; S155, 2005.
54. Rowe VD, Wang D, John HA, et al. Rescue therapy with high dose intravenous methotrexate in MS patients worsening despite Avonex therapy (abstract). *Neurology (Suppl 1):A149-150*, 2003.
55. Rowe, Biswas S, Feaster H, Dressman L, Hunter J, Rowe E, Wang D, Moreng G. Bimonthly high-dose intravenous methotrexate in MS patients worsening despite Avonex therapy—follow up and the mechanism of action of MTX in the CNS; ECTRIMS/ACTRIMS Thessaloniki, Greece. *Multiple Sclerosis* 11; S170:P641, 2005.
56. Durelli L, Cocito D, Riccio A. High dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 36:238-243, 1986.
57. Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: A critical review. *J Neurol Sci* 160:16-25, 1998.
58. Barnes D, Hughes RAC, Morris R, et al. Randomized trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 349:902-906, 1997.
59. Beck RW, Cleary PA, Trobe J, et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 329:1764-1769, 1993.
60. Goodkin DE, Kinkel RP, Weinstock-Guttman B, et al. A phase II study of IV methylprednisolone in secondary-progressive multiple sclerosis. *Neurology* 51:239-245, 1998.
61. Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Pozzi-Mucelli RS, Grop A, Cazzato G, Zorzon M. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 57:1239-47, 2001.
62. Salama HH, Kolar OJ, Zang YC, et al. Effects of combination therapy of beta-interferon 1a and prednisone on serum immunologic markers in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 9:28-31, 2003.
63. Goodman A, Rossman H, Bar-Or A, et al; GLANCE: A double blind, randomized placebo-controlled parallel group safety study of natalizumab in combination with glatiramer acetate in subjects with RRMS; AAN, Miami, FL *Neurology* 64(6):A277:S36.003, 2005.
64. Bielekova B, Reichert-Scriver S, Wuerfel J, et al. Combination therapy of MS patients with incomplete response to interferon-beta with humanized antibody against the interleukin-2 receptor alpha chain (abstract). *Multiple Sclerosis* 8(suppl 1):S4, 2002.
65. Rose J, Burns J, Bjorklund J et al. Daclizumab phase I/II trial in RRMS: MRI and clinical results; ECTRIMS/ACTRIMS Thessaloniki, Greece. *Multiple Sclerosis* 11; S155:P590, 2005.
66. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and neuroinflammation in multiple sclerosis. *Neuroscientist* 8:586-95, 2002.
67. Nelissen I, Martens E, Van Den Steen PE, Proost P, et al. Gelatinase B/matrix metalloproteinase-9 cleaves interferon- β and is a target for immunotherapy. *Brain* 126:1371-1381, 2003.
68. Paemen L, Martens E, Norga K, et al. The gelatinase inhibitory activity of tetracyclines and chemically modified tetracycline analogues as measured by a novel microtiter assay for inhibitors. *Biochem Pharmacol* 52:105-11, 1996.

69. Brundula V, Rewcastle NB, Metz LM, Bernard CC, Yong VW. Targeting leukocyte MMPs and transmigration; Minocycline as a potential therapy for multiple sclerosis. *Brain* 125:1297-1308, 2002.
70. Bashire R, Kirby DL. The safety and tolerability of IFN beta -1a and Minocycline in RRMS; CMSC, Orlando, International MS Care 2005.
71. Metz LM, Li D, Myles ML, Traboulsee A, Duquette P, Yong VW, on behalf of the Canadian MS/MRI Research Group A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study assessing the add-on effect of minocycline in relapsing-remitting multiple sclerosis subjects treated with glatiramer acetate; ECTRIM/ACTRIM, Thessaloniki, Greece. *Multiple Sclerosis* 11(S1) S87: P341, 2005.
72. Minagar, Alexander JS, Brooks R, Kelley RE, González Toledo E. An open-label trial of combination therapy with intramuscular interferon beta-1a and oral doxycycline in patients with multiple sclerosis. ECTRIM/ACTRIM, Thessaloniki, Greece. *Multiple Sclerosis* 11 (S1) P312-S79, 2005.
73. Hauser SL, Dawson DM, Lehigh JR, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis; a randomized, three arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange and ACTH. *N Engl J Med* 308:173-80, 1983.
74. Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology* 43:910-8, 1993.
75. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Group. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 337:441-6, 1991.
76. Weinstock-Guttman B, Kinkel RP, Cohen JA, et al. Treatment of fulminant multiple sclerosis with intravenous cyclophosphamide. *Neurologist* 3:178-185, 1997.
77. Gobbi MI, Smith ME, Richert ND, et al. Effect of open-label pulse cyclophosphamide therapy on MRI measures of disease activity in five patients with refractory relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 99:142-149, 1999.
78. Smith DR, Weinstock-Guttman B, Cohen JA, Wei X, Guttmann C, Bakshi R, Olek M, Stone L, Stuart D, Orav J, Stuart W, Weiner H. A randomized blinded trial of combination therapy with cyclophosphamide in patients with active MS on interferon. *Multiple Sclerosis* 11:573-582, 2005.
79. Kaufman M, Norton HJ, Sonnefeld G. A randomized controlled safety trial of IFN beta 1-a and oral cyclophosphamide in MS. *Internat J MS Care* 4:174-182, 2002.
80. Jeffery DR, Chepuri N, Durden DD, Burdette JH. A pilot trial of combination therapy with mitoxantrone and IFN beta-1b using monthly gadolinium enhanced MRI. *Multiple Sclerosis* 11(3):296-31, 2005.
81. Vollmer T, Panitch H, Freedman SK et al. Short term induction with mitoxantrone preceding treatment with AG offers early and pronounced effects on MRI disease activity in patients with relapsing forms of MS. *Multiple Sclerosis* 12(62):S11, 2006.
82. Boggild M. Rationale and experience with combination therapies in multiple sclerosis. *J Neuro* 253(Suppl 6): VI 45-51, 2006.
83. Stuve O, Prod'homme T, Slavin A, Youssef S, Dunn S, Steinman L, Zamvil SS. Statins and their potential targets in multiple sclerosis therapy. *Expert Opin Ther Targets* 7:613-22, 2003.
84. Stuve O, Youssef S, Steinman L, Zamvil SS. Statins as potential therapeutic agents in neuroinflammatory disorders. *Curr Opin Neurol* 16:393-401, 2003.
85. Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, Ruiz PJ, Radosevich JL, Hur EM, Bravo M, Mitchell DJ, Sobel RA, Steinman L, Zamvil SS. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 420:39-40, 2002.
86. Kamm C, Mattle H, Greeve I, Tettenborn B, Kappos L, Goebels N, for the SWABIMS Study Group; SWABIMS-Swiss Atorvastatin and interferon Beta-1b trial In Multiple Sclerosis; ECTRIM/ACTRIM, Thessaloniki, Greece, *Multiple Sclerosis* 11(S1);S 156:P591, 2005.
87. Bar-Or a, Jalili F, Niino M, et. al: Antigen-specific immunomodulation in MS patients treated with MBP encoding DNA plasmid (BHT-3009) alone or combined with atorvastatin; ECTRIM/ACTRIM, Thessaloniki, Greece. *Multiple Sclerosis* 11(S1); S167:P632, 2005.
88. Stuve O, Youssef S, Weber M et al. Immunomodulatory synergy by combination of atorvastatin and AG in treatment of CNS autoimmunity. *J Clin Invest* 116(4):1037-44, 2006.
89. Swanborg RH, Whittum-Hudson JA, Hudson AP. Human herpes virus 6 and Chlamydia pneumoniae as etiologic agents in MS - a critical review. *Microbes Infect* 4:1327-33, 2002.
90. Sriram S, Yi-Yao S, Moses H, et al, A pilot study to examine the effect of antibiotic therapy on MRI outcomes in RRMS. *Neurology* 62(suppl); A494, 2004.
91. Friedman JE, Zabriskie JB, Plank C, Ablashi D, et al. A randomized clinical trial of valacyclovir in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 11(3):286-95, 2005.
92. Wade DT, Young CA, Chaudhuri KR, et al. A randomized placebo controlled exploratory study of Vit B12, lofepramine and L-phenylalanine (the «Cari Loder regime») in the treatment of MS. *J Neuro* Neurosurg Neuropsychiatry 73:246-249, 2002.
93. Puri BK, Bydder GM, Chaudhuri KR et al. MRI changes in MS following treatment with lofepramine and L-phenylalanine. *NeuroReport* 12:1821-4, 2001.
94. Geffard M, Tranchant C, Fleury M, Wiertlewski S, Guennoc AM, Dabadie MP. GEMSEP1: A new drug candidate for secondary progressive form of multiple sclerosis; ECTRIM/ACTRIM, Thessaloniki, Greece. *Multiple Sclerosis* 11(S1); S165:P622, 2005.
95. Weinstock-Guttman B, Baier M, Feichter J, et al. A randomized study of low fat diet with omega-3 fatty acids supplementation in patients with RRMS. *Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids* 73:397-404, 2005.

Exploración oftalmológica básica del paciente diabético en la atención primaria

Basic eye examination in a diabetic population: disease management in a primary health care setting



María José Sender Palacios, Columnista Experta de SIIC
Tutor de la especialidad de Medicina de Familia y Comunitaria,
Centro de Atención Primaria Terrassa Nord, Consorcio Sanitario
de Terrassa, Terrassa, España.

María Vernet Vernet, Centro de Atención Primaria Terrassa Nord, Consorcio
Sanitario de Terrassa, Terrassa, España.

Juan Carlos Ondategui Parra, Escuela Universitaria de Óptica y Optometría,
Universidad Politécnica de Catalunya, Terrassa, España.

Antoni Salvador Playà, Hospital Mútua de Terrassa; Terrassa, España.

Miguel Maseras Bover, Hospital Mútua de Terrassa; Terrassa, España.

Laia Pascual Batlle, Hospital Mútua de Terrassa; Terrassa, España.

Abstract

General objective: *To assess the feasibility of basic eye examination for eye disease in diabetic patients (exploration of visual acuity, intraocular pressure, eye fundus) in a primary health care (PHC) setting.* **Specific objectives:** *a) to assess the diagnostic reliability of basic eye examination in diabetic patients, performed by a PHC physician, by comparing the resulting diagnosis with one from a well-known and experienced ophthalmologist. b) To assess the impact of basic eye examination of diabetic patients performed at PHC settings on different ophthalmology services. c) Cost-effectiveness study on basic eye examination of diabetic patients performed at PHC settings.* **Methodology:** *3-year, prospective, multicentre, cohort study.* **Patients:** *A representative sample (1 023) of adult patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus. Eye examination was performed by an optometrist, exploring visual acuity and IOP, and a retinal photo was taken with a nonmydriatic retinal camera. Assessment of the results through 2 blind readings performed by the ophthalmologists and the physicians of the PHC research team, with subsequent referral to the reference ophthalmology services was also performed. Previously, the research team ophthalmologists had given the PHC doctors a training course on eye disease examination related to the basic eye disease studied.* **Conclusions:** *Routine basic eye examination in primary health care settings implies a definite improvement in quality care of the diabetic patient.*

Key words: eye examination, nonmydriatic camera, diabetic retinopathy, primary care



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Resumen

Objetivo general: *conocer la viabilidad de la realización de la exploración oftalmológica básica de la enfermedad ocular del paciente diabético (exploración de la agudeza visual, de la presión intraocular y del fondo de ojo) desde el ámbito de la atención primaria de salud (APS).* **Objetivos concretos:** *a) conocer la fiabilidad del diagnóstico de la exploración oftalmológica básica del paciente diabético realizado por el médico de APS mediante la concordancia con el diagnóstico realizado por un oftalmólogo de referencia experimentado; b) conocer las repercusiones, en los diferentes servicios de oftalmología, de la exploración oftalmológica básica del paciente diabético realizada en la APS; c) estudio de costo-efectividad de la exploración oftalmológica básica del paciente diabético en el ámbito de la APS.* **Metodología del proyecto:** *estudio de cohortes prospectivo multicéntrico de 3 años de duración.* **Pacientes:** *muestra representativa de pacientes adultos (1 023), diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2. Realización, por parte de un optometrista, de una exploración de agudeza visual, medición de la presión intraocular y fotografía de fondo de ojo con cámara de retina no midriática. Interpretación de los resultados mediante doble lectura a ciego, por los oftalmólogos y médicos de APS del equipo investigador, con la posterior indicación de derivación a los servicios de oftalmología de referencia. Previamente, los oftalmólogos del equipo investigador imparten, a los médicos de APS, un curso de formación en relación con la patología oftalmológica básica estudiada.* **Conclusión:** *La exploración oftalmológica básica de rutina en la atención primaria conllevará una clara mejora en la calidad de atención a la población diabética.*

Palabras clave: exploración oftalmológica, cámara no midriática, retinopatía diabética, atención primaria

Introducción

La retinopatía diabética (RD) es la principal causa de ceguera entre los individuos en edad laboral en los países industrializados.^{1,2} Además, los trastornos de la visión en

los pacientes diabéticos pueden verse agravados por la mayor frecuencia de presentación de cataratas, glaucoma y neurooftalmopatía.^{2,3} En el entorno de realización del presente estudio (Cataluña, España) se considera que un 2% de la población diabética se halla afectada de amaurosis.

La prevalencia de RD varía en España entre 25.8% y 44.7%.⁴⁻⁸ En estudios realizados por el equipo investigador la prevalencia de RD es de 28%.⁹

La exploración oftalmológica básica debería incluir la medición de la presión intraocular (PIO) y la exploración de la agudeza visual y del fondo de ojo y debería realizarse

Recepción: 22/3/2006 - Aprobación: 11/9/2006

Primera edición, www.siicsalud.com: 6/3/2007

Segunda edición, www.siicsalud.com, ampliada y corregida: 20/7/2007

Enviar correspondencia a: María José Sender Palacios. 25 de Setembre, 26, 08226, Terrassa, Barcelona, España.
mjsender@cstdt.es

Patrocinio: Proyecto financiado con una Beca del Fondo de Investigación Sanitaria (expediente 04/1864). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo (España).



Figura 1. Cámara de retina no midriática Canon CR6-45NM.

a todos los pacientes diabéticos para detectar alteraciones tempranas.

La exploración de la agudeza visual permite valorar de forma indirecta la existencia de diferentes trastornos causantes de pérdidas de la agudeza visual, entre los que destacan las cataratas, el glaucoma, la neuritis óptica y la RD. La determinación de la PIO en el paciente diabético, complementada

con la valoración del estado del nervio óptico mediante la exploración papilar del fondo de ojo permite realizar el cribado de glaucoma.

La cobertura de la exploración oftalmológica del paciente diabético es baja. Es conocido, por trabajos publicados entre los que se incluyen estudios del equipo investigador, que más del 30% de los pacientes diabéticos nunca fueron explorados oftalmológicamente,¹⁰⁻¹³ e incluso que un elevado número de pacientes con riesgo conocido de RD potencialmente grave y tratable no ha sido controlado, desde el punto de vista oftalmológico, de forma periódica.¹¹ En la última revisión del Grupo de Estudios de la Diabetes en la Atención Primaria de Salud (GEDAPS), en Cataluña, España, la proporción de fondo de ojo realizado e informado es del 54%. Este bajo porcentaje de exploración oftalmológica periódica en la población diabética puede ser atribuido a diferentes factores como la organización del sistema sanitario (recursos, planificación y gestión), los profesionales sanitarios (falta de sensibilidad hacia el tema de la RD), el método de la oftalmoscopia con dilatación pupilar (alteración transitoria de la visión, listas de espera y sobrecarga de las consultas de oftalmología, problemas de desplazamiento), el propio paciente (subvaloración de la RD por la falta de sintomatología en sus fases iniciales).

La exploración periódica del fondo de ojo en la población diabética queda justificada por la eficacia del tratamiento de la fotocoagulación con láser en la RD, que consigue frenar la evolución de la RD inicial y evitar la progresión a formas más graves.

Los estudios realizados¹⁴ demuestran que los costos derivados de la prevención de la ceguera mediante el cribado de la RD son menores que el costo derivado del tratamiento sin éxito de la RD grave y que los costos socioeconómicos derivados de la propia ceguera. Ello justifica la importancia del cribado sistemático para un diagnóstico precoz de la patología ocular propia del paciente diabético.

La realización de un cribado sistemático de la RD a toda esta población mediante el método clásico de la oftalmoscopia con dilatación pupilar supone una importante sobrecarga de los servicios de oftalmología. La técnica de dicho método es complicada, por lo que se aconseja que sea realizada por un oftalmólogo experto. Además se aconseja realizar, antes de la dilatación pupilar, una exploración fentobiomicroscópica que detecte un posible ángulo iridocorneal estrecho o una rubeosis iridis para evitar desencadenar la aparición de un glaucoma agudo. Todas estas dificultades técnicas no hacen viable la utilización sistemática de este método en la atención primaria de salud (APS).

Desde hace unos años existe un método, no introducido de forma sistemática en nuestro país, que permite la detección temprana de la RD: la fotografía de fondo de ojo con cámara de retina no midriática. Es un método seguro, eficaz, fácil de utilizar, barato y accesible al paciente,^{9,15,16} ya que puede realizarse en la propia área básica de salud (ABS). La cámara puede mantenerse fija en un lugar o ser transportada en condiciones adecuadas (Figura 1).

Para llevar a cabo la exploración, la cámara debe instalarse en una habitación oscura con el fin de conseguir una midriasis fisiológica por la oscuridad. El explorador, que visualiza y enfoca el fondo del ojo a través de un monitor incorporado al sistema, realiza como mínimo una fotografía de cada ojo del paciente. Las fotografías resultantes dan una imagen de 45° (ángulo habitual de la óptica de la cámara) de la retina, que incluye papila, mácula y arcadas vasculares temporales (Figura 2). Las fotografías pueden, según su calidad, repetirse las veces que se considere necesario. La lectura de la fotografía se realiza posteriormente, sin necesidad de la presencia física del paciente.

Así, el método de la fotografía no midriática, considerado como un instrumento de planificación y distribución de recursos asistenciales, es una buena alternativa al método clásico de la oftalmoscopia para el cribado de la RD y lo es, además de por la ya mencionada sencillez técnica, por su elevada sensibilidad y especificidad, similares a las descritas para la oftalmoscopia con dilatación pupilar,¹⁷⁻²² por la facilidad en el registro de la información (archivo informatizado que permite el seguimiento evolutivo de las lesiones), por la derivación racionalizada a los servicios de salud especializados (sólo fondos de ojo no visibles y patología retiniana) y también por la mejor relación costo-efectividad observada en relación con el método de la oftalmoscopia con dilatación pupilar.²³⁻²⁵

Por otro lado, el método de la fotografía con cámara de retina no midriática serviría en el paciente diabético para llevar a cabo una exploración del estado del nervio óptico, exploración que junto con la medición de la PIO descartaría la existencia de un glaucoma. La medición de la PIO desde el ámbito de la APS puede ser llevada a cabo por un técnico optometrista mediante la utilización del tonómetro de chorro de aire que se demostró útil y válido para el cribado del glaucoma en la población diabética.³

Hipótesis de trabajo

El planteamiento del presente proyecto de investigación se hizo bajo las hipótesis de que en el paciente diabético es viable la realización de una exploración oftalmológica básica desde la APS y que además dicha exploración llevada a cabo desde ese ámbito tendría un nivel de costo-efectividad superior a la realizada en los servicios especializados.

Objetivos

El objetivo general del proyecto es conocer la viabilidad de la realización de la exploración oftalmológica básica de la patología ocular del paciente diabético (exploración de la agudeza visual, de la PIO y del fondo del ojo) desde el ámbito de la APS.

Los objetivos secundarios son: a) conocer la fiabilidad del diagnóstico de la exploración oftalmológica básica del paciente diabético realizado por el médico de APS mediante la concordancia con el diagnóstico realizado por un oftalmólogo experimentado de referencia; b) conocer las repercusiones en los diferentes servicios de oftalmología de la exploración oftalmológica básica del paciente diabético practicada en la APS; c) llevar a cabo un estudio



Figura 2. Fotografía de fondo de ojo realizada con una cámara de retina no midriática.

de costo-efectividad de la realización de la exploración.

Material y métodos

El presente es un estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico de 3 años de duración, que se está llevando a cabo en siete Áreas Básicas de Salud (ABS) de la provincia de Barcelona, España. Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus, tanto tipo 1 como tipo 2, y se excluyeron los enfermos con ceguera por cualquier causa, los pacientes con cualquier tipo de enfermedad crónica terminal y las patologías físicas o psíquicas que imposibilitasen la colaboración del paciente.

Selección de la muestra

Se escogió una muestra representativa de 1 023 pacientes del registro informatizado de las ABS participantes. *Criterios de selección:* universo, 9 185; intervalo de confianza del 95%; precisión, 3%; prevalencia de RD, 28%; pérdidas, 30%.

Exploración oftalmológica básica

La agudeza visual, la tonometría y las fotografías del fondo del ojo fueron realizadas por un técnico optometrista. Para la exploración de la agudeza visual se utilizó un optotipo autoiluminado y en los casos en los que se detectó una disminución de la agudeza visual, ésta fue comprobada mediante la utilización de un esteropeico. La tonometría se llevó a cabo mediante un tonómetro de chorro de aire. La exploración del fondo de ojo se realizó con el método de la fotografía de fondo de ojo con cámara de retina no midriática utilizando una cámara Canon CR6-45NM con digitalizador incorporado modelo MV300. Se realizó como mínimo una fotografía de cada ojo. Las fotografías se repitieron, según su calidad, las veces que se consideró oportuno siempre que no se hubieran establecido causas de base, como opacidad de medios, que impidieran la visualización del fondo de ojo.

Interpretación

Se seleccionó un equipo de once médicos de APS y tres oftalmólogos del equipo investigador que son quienes están realizando la interpretación de los resultados de la medición de agudeza visual, tonometría y fotografías y emitiendo los correspondientes diagnósticos y la indicación de derivación o no a los servicios de oftalmología. El proceso de lectura para la interpretación de la exploración oftalmológica básica realizada y la indicación de derivación es de doble lectura a ciego, llevada a cabo por un oftalmólogo del equipo investigador y por un médico del equipo de APS seleccionado. La lectura de las exploraciones y la indicación de derivación realizada por el oftalmólogo de referencia es la considerada como patrón de referencia.

Curso de formación

Los oftalmólogos del equipo investigador impartieron, al equipo de médicos de APS seleccionados, un curso de formación en relación con la patología oftalmológica básica estudiada. Asimismo, el optometrista fue instruido en el funcionamiento de la cámara no midriática.

Criterios diagnósticos

Agudeza visual. Se valoró como patológica cualquier disminución de la agudeza visual de aparición en los últimos seis meses, no conocida o no percibida por el paciente.

Presión intraocular. Se consideraron elevados los valores de 22 mm Hg o superiores.

Fotografía de fondo de ojo. Criterios de glaucoma: 1) PIO igual o superior a 22 mm Hg, 2) presencia de hemorragias papilares, 3) asimetría entre excavación papilar igual o superior a 20%, 4) irregularidad excavación papilar. Diagnósticos de RD: 1) fondo de ojo normal, 2) RD de fondo leve a moderada sin afección macular, 3) RD de fondo grave a muy grave o RD preproliferativa, 4) RD proliferativa, 5) edema macular clínicamente significativo.

Calidad de las fotografías

Según su calidad las fotografías fueron clasificadas en 5 grados: 1) calidad excelente, 2) definición de la mayoría de los detalles de la retina, 3) definición limitada, 4) visualización exclusiva de grandes detalles y 5) detalles no visibles. En las fotografías de grados 4 y 5 el optometrista registró los motivos de su calidad deficiente (miosis, cataratas, nistagmo, parpadeo, ptosis palpebral, no colaboración del paciente).

Derivación a los servicios de oftalmología

Se llevó a cabo siguiendo los siguientes criterios:

a) Derivación diferida (menos de 30 días): alteración de la agudeza visual < 0.5, PIO entre 22 y 29 mm Hg sin alteración papilar, PIO entre 22 y 25 mm Hg con alteración papilar, RD fondo leve a moderada sin maculopatía y fondo de ojo no visible.

b) Derivación preferente (entre 7 y 30 días): alteración de agudeza visual < 0.15, PIO > 30 mm Hg sin alteración papilar, PIO entre 26 y 29 mm Hg con alteración papilar, RD fondo grave a muy grave, RD proliferativa y edema macular clínicamente significativo.

c) Derivación urgente: PIO > 35 mm Hg.

d) No derivación: normalidad de todas las exploraciones y controles habituales por su oftalmólogo de referencia.

El médico de APS de cada sujeto recibe un informe escrito, realizado por el equipo investigador, en el que se detallan los resultados de las exploraciones realizadas y la derivación o no del paciente al servicio de oftalmología de referencia.

Repercusiones en los servicios de oftalmología

Para llevar a cabo el estudio de costo-efectividad se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

Patología detectada: proporción de deficiencias detectadas, de nuevas deficiencias y de aumentos de deficiencias de agudeza visual en pacientes con algún tipo de alteración ya conocida de la agudeza visual, proporción de aumentos y de nuevos aumentos de PIO detectados, proporción de glaucoma, ya conocido, mal controlado, de pacientes con alteración del fondo de ojo, distribución del tipo de RD según el grado de gravedad y nuevos diagnósticos de RD efectuados.

Derivaciones (consecuencia de la exploración): proporción de pacientes derivados por deficiencias de agudeza visual, de pacientes derivados por aumento de PIO, de fotografías derivadas al servicio de oftalmología, de pacientes derivados al servicio de oftalmología, de nuevos pacientes visitados en los servicios de oftalmología, tiempo medio de espera para la visita en el servicio de oftalmología (antes y después de la realización de la exploración).

Exploraciones complementarias (consecuencia de la exploración): proporción de exploraciones complementarias derivadas de los resultados obtenidos, de nuevas campimetrías y de nuevas angiofluoresceingrafías (AGF), tiempo medio de espera para la realización de campimetrías y para la realización de AGF (antes y después de la exploración).

Tratamientos (consecuencia de la exploración): proporción de tratamientos por glaucoma, de laserterapia, de cirugía de cataratas y de otros tratamientos, tiempo medio de espera para cirugía de glaucoma, para laserterapia por glaucoma y por RD y para cirugía de cataratas (antes y después de la exploración).

Por otro lado se analizarán los costos del paciente en relación con los desplazamientos, necesidad de un acompañante, horas de trabajo perdidas y los costos del sistema sanitario (gastos de material utilizado y tiempo de dedicación de los profesionales), tanto desde el punto de vista del sistema sanitario como desde el punto de vista de la sociedad, y se calculará el costo total por paciente de la exploración oftalmológica básica, tanto desde el ámbito de la APS como desde el ámbito de la atención especializada.

Discusión

De los resultados del presente proyecto esperamos poder demostrar de forma definitiva que es factible la realización de la exploración oftalmológica básica del paciente diabético dentro del ámbito de la APS y que se pueden llevar a cabo, tal y como ya se desprende de otro estudio,⁹ un diagnóstico fiable de las diferentes alteraciones oculares del paciente diabético.

Además, con la realización rutinaria de dicha exploración en la APS se conseguirá incrementar la cobertura de la exploración oftalmológica en la población diabética, con un aumento en el número global de diagnósticos de RD realizados y en la proporción de RD detectada en fases iniciales, facilitando la identificación y la realización de tratamiento en el grupo de pacientes con RD grave no detectada o no controlada. Por otro lado se conseguirá aumentar de forma global el diagnóstico precoz de glaucoma en la población diabética y se podrán detectar todos los déficits de agudeza visual de dicha población, con el consiguiente diagnóstico de entidades reversibles, como las ca-

taratas, que una vez intervenidas proporcionarán una mejora franca de la calidad de vida de la población diabética.

Asimismo se conseguirá consolidar la utilización del método de fotografía con cámara de retina no midriática como un instrumento de planificación de recursos asistenciales, llevando a toda la población diabética la posibilidad de realizarse una exploración oftalmológica con un método accesible, sencillo y eficaz.^{9,21}

Con la introducción de la figura del técnico optometrista en la realización de la exploración oftalmológica básica del paciente diabético se facilitará su incorporación a los equipos de atención primaria, no sólo para atender a la población diabética sino para atender al resto de la población.

Una de las principales ventajas de la implantación de la exploración oftalmológica básica del paciente diabético en el ámbito de la APS es llevar a cabo una derivación racionalizada de dicho paciente a los servicios especializados de oftalmología, consiguiendo una disminución de la presión asistencial de dichos servicios por una derivación selectiva de los pacientes con algún tipo de patología o un fondo de ojo no visible con el método de la fotografía de retina con cámara no midriática.²⁶⁻²⁷ Derivación que se podrá llevar a cabo mediante nuevas tecnologías, como la teleoftalmología, que permiten la digitalización de las imágenes y su envío a través de las redes de datos.²⁷⁻³¹

En cuanto a la repercusión que para el médico de atención primaria tendrá la interpretación de los resultados de la exploración oftalmológica básica, nuestra experiencia personal⁹ nos hace afirmar que, para un médico de APS previamente entrenado, ésta no representará un aumento significativo de la presión asistencial.

En relación con el tema de costo-efectividad de la exploración oftalmológica básica realizada desde la APS respecto de la llevada a cabo en los servicios de oftalmología se espera que el balance puede ser claramente positivo para la primera igual que en estudios previos lo fue para la cámara no midriática comparada con la oftalmoscopia clásica.²⁵

En resumen, se puede considerar que la implantación rutinaria de la exploración oftalmológica básica en la Atención Primaria de Salud conllevará una clara mejora en la calidad de atención a la población diabética.

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fernández Vigo J, Macarro A, Sabugal JF, Chacón J. Diabetes ocular (I): Retinopatía diabética. Av Diabetol 8:89-106, 1994.
2. Fernández Vigo J, Macarro A, Perianes JF, Chacón J. Diabetes ocular (II): Neuro-oftalmopatía. Catarata. Glaucoma. Otras manifestaciones. Av Diabetol 9:5-18, 1994.
3. Sarrion Ferre MT, Hervás JM, Blanquer Gregori JJ, Mulet Pons MJ et al. Cribado del glaucoma en pacientes diabéticos mediante el tonómetro de Schiötz. Aten Primaria 17:18-22, 1996.
4. Goldaracena MB, Escudero JM, Arrondo A, Villarrubia A et al. Prevalencia de retinopatía diabética en una población diabética registrada en Atención Primaria. Arch Soc Esp Oftalmol 73:263-268, 1998.
5. Pla de Salut de Catalunya 1996-1998. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat. Abril 1997.
6. Hernández Mira G, Macarro Merino A, Fernández Perianes J, Fernández Vigo J. Prevalencia de

7. retinopatía diabética en Extremadura (Estudio epidemiológico de campo sobre 3.000 pacientes diabéticos). Av Diabetol 12:165-171, 1996.
7. Ugarte Abasolo E, Goicolea I, Mancha AI, Gacía Y, Pérez B, Vázquez JA. Prevalencia de retinopatía diabética en un área sanitaria del norte de España (Vizcaya). Av Diabetol 12:203-208, 1996.
8. Fernández Vigo J, Sánchez Macho J, Díaz Rey A, Barros J, Tome M, Bueno J. The prevalence of diabetic retinopathy in northwest Spain. An epidemiologic study of diabetic retinopathy in Galicia. Acta Ophthalmol (Copenh) 71:22-26, 1993.
9. Sender Palacios MJ, Maseras Bover M, Vernet Vernet M, Larrosa Sáez P, De la Puente Martorell ML, Foz Sala M. Aplicación de un método de detección precoz de retinopatía diabética en la atención primaria de salud. Rev Clin Esp; 203:224-229, 2003.
10. Sprafka JM, Fritsche TL, Baker R, Kurth D, Whipple D. Prevalence of undiagnosed eye disease in high-risk diabetic individuals. Arch Intern Med 150:857-861, 1990.

11. Espinàs J, Salla RM, Bellvehí M, Reig E, Iruela T, Muñoz E, Isern R, Molas M. Reevaluación del programa de diabetes mellitus tipo II. Propuesta de indicadores de calidad. Aten Primaria 11:123-126, 1993.
12. González Clemente JM. Diabetes mellitus no dependiente de insulina: asistencia en un área de Barcelona. Med Clin (Barc) 108:91-97, 1997.
13. Sender Palacios MJ, Vernet Vernet M, Larrosa Sáez P, Tor Figueras E, Foz Sala M. Características sociodemográficas y clínicas de una población de pacientes con diabetes mellitus. Aten Primaria 29:474-480, 2002.
14. Ryder REJ, Vora JP, Atiea JA, Owens DR, Hayes TM. Possible new method to improve detection of diabetic retinopathy: polaroid non-mydiatric retinal photography. BMJ 1256-1257, 1985.
15. Peters AL, Davidson MB, Ziel FH. Cost-effective screening for diabetic retinopathy using nonmydiatric retinal camera in a prepaid health-care setting. Diab Care 16:1193-1195, 1993.

Remodelação cardíaca induzida pelo tabagismo (*tabaquismo*)

Potential mechanisms of cardiac remodeling induced by tobacco

Leonardo Antônio Mamede Zornoff, Columnista Experto de SIIC
Professor Adjunto, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, São Paulo, Brasil

Daniella Resende Duarte, Médica, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, São Paulo, Brasil

Sergio Alberto Rupp de Paiva, Professor Adjunto, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, São Paulo, Brasil

Abstract

Previous studies accomplished by our group suggest that tobacco smoke exposure results in cardiac remodeling, with progressive ventricular dysfunction. However, the mechanisms involved in this process are not known. Therefore, our laboratory has been trying to identify the potentials responsible mechanisms for cardiac remodeling induced by tobacco. The blood pressure increase, the renin-angiotensin system and the oxidative stress can modulate this process. On the other hand, the activation of MMP-2 or MMP-9, as well as lipid peroxidation, don't seem to participate of the morphologic and functional alterations induced by tobacco smoke exposure.

Key words: ventricular remodeling, ventricular function, renin-angiotensin system, metaloproteinases, oxidative stress



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Resumo

Estudos prévios realizados por nosso grupo mostraram que a exposição à fumaça (*humo*) do cigarro resulta em remodelação cardíaca, com prejuízo da função ventricular. Os mecanismos envolvidos nesse fenômeno, entretanto, não são conhecidos. Assim, nosso laboratório tem procurado (*buscado*) identificar os potenciais mecanismos responsáveis pelo processo de remodelação desencadeado pelo fumo (*desencadenado por el acto de fumar*). O aumento da pressão (*presión*) arterial, o sistema renina-angiotensina e o estresse oxidativo podem modular esse processo. Por outro lado, a ativação das MMP-2 ou MMP-9, bem como a lipoperoxidação, não parecem participar das alterações morfológicas e funcionais cardíacas induzidas pelo tabagismo.

Palavras-chave: remodelação ventricular, função ventricular, sistema renina-angiotensina, metaloproteases, estresse oxidativo

Introdução

O tabagismo é a principal causa evitável (*evitable*) de morte e incapacidade em todo o mundo. As mortes associadas ao fumo (*al fumar*) devem ultrapassar (*exceder*) dez milhões ao ano em 2030, segundo as projeções (*proyecciones*). Outro aspecto importante é que o impacto nos serviços de saúde também é considerável.¹

A associação entre o fumo e a doença cardiovascular tem sido (*ha sido*) amplamente explorada, principalmente em relação à aterosclerose e hemostasia. Entretanto, pouco ainda (*poco aún*) se sabe sobre os efeitos diretos da exposição crônica à fumaça (*humo*) do cigarro sobre o coração.

Com o intuito (*intención*) de compreender os efeitos do tabagismo sobre a remodelação cardíaca, estudos experimentais prévios realizados em nosso laboratório avaliaram (*evaluaron*) as conseqüências da exposição à fumaça do cigarro nas variáveis cardíacas morfológicas e funcionais em ratos (*ratas*).

Inicialmente, nossos estudos mostraram que, em corações normais submetidos à exposição à fumaça do cigarro após um, dois (*dos*) ou quatro meses de exposição,²⁻⁴ houve (*hubo*) aumento do átrio esquerdo (*aurícula izquierda*) e dos diâmetros sistólicos e diastólicos do ventrículo esquerdo. Essas alterações morfológicas foram acompanhadas por redução da função (*función*) sistólica do ventrículo esquerdo, avaliada por meio da fração de

ejeção (*fracción de eyección*) e fração de encurtamento (*acortamiento*) sistólico, obtidas (*obtenidas*) pelo ecocardiograma.

Os efeitos da exposição à fumaça do cigarro também foram estudados em animais submetidos ao infarto agudo do miocárdio,^{5,6} uma forma de agressão (*agresión*) miocárdica que leva à remodelação ventricular. Nesses trabalhos, foi observado que a exposição à fumaça, previamente ou posteriormente ao infarto experimental, intensificou (*intensificó*) as alterações morfológicas e funcionais cardíacas sugerindo (*sugiriendo*) que a fumaça do cigarro intensifica o processo de remodelação ventricular que ocorre após o infarto.

Portanto, os estudos prévios permitem a conclusão de que a exposição à fumaça do cigarro resulta em remodelação cardíaca, com prejuízo da função ventricular. Os mecanismos envolvidos nesse fenômeno, entretanto, não são conhecidos. Assim, procuramos identificar os potenciais mecanismos responsáveis pelo processo de remodelação desencadeado pelo fumo.

Mecanismos de indução da remodelação cardíaca pelo tabagismo

Sobrecarga hemodinâmica

O primeiro fator que pode estar envolvido no processo de remodelação induzido pelo tabagismo é a sobrecarga hemodinâmica, já que a fumaça do cigarro causa vasoconstrição (*vasoconstricción*).

Nosso primeiro estudo avaliou (*evaluó*) as conseqüências funcionais cardíacas do tabagismo por meio (*medio*) do ecocardiograma e do músculo papilar. A principal caracte-

Recepción: 25/9/2007 - Aprobación: 29/11/2007

Primera edición, www.sicisalud.com: 3/12/2007

Enviar correspondência a: Leonardo Antônio Mamede Zornoff. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, São Paulo, Brasil
lzornoff@fmb.unesp.br

terística desse método é que ele permite avaliar a função cardíaca sem interferência de fatores externos, como a frequência cardíaca, pré e pós-carga. Nossa avaliação não encontrou diferença entre o grupo exposto à fumaça do cigarro por um mês e o grupo controle. No entanto, o ecocardiograma mostrou diminuição da fração de ejeção e da porcentagem de encurtamento. Desse modo, concluímos que, apesar de não haver alteração nas propriedades mecânicas intrínsecas do miocárdio, a função da câmara ventricular esquerda está prejudicada no tabagismo.

A primeira explicação para a alteração na função sistólica da câmara ventricular diz respeito à estimulação adrenérgica e a liberação de endotelina provocada pela nicotina, que pode causar retenção de sódio e água. Em consequência haveria alterações nas condições de carga a que o coração é submetido (*sometido*). Entretanto não foi encontrada diferença entre os grupos quanto ao peso corporal dos animais e na relação peso seco e peso úmido (*húmedo*) do pulmão e fígado (*hígado*). Assim acreditamos que a retenção de sódio e água não teve influência em nossos resultados.

Outra hipótese levantada diz respeito (*se refiere*) à vasoconstricção relacionada ao tabagismo. Esse fato (*Ese hecho*) também seria em consequência da liberação de catecolaminas pelas terminações nervosas centrais e endotelina-1 que acarretariam (*conllevarían*) alterações no tônus vascular com consequente aumento da pós-carga. Assim, em outro estudo, os níveis pressóricos (*de presión*) foram avaliados após três meses de exposição à fumaça do cigarro. O grupo tabagista apresentou (*presentó*) aumento da pressão sistólica caudal em relação ao grupo controle.³ Esse fenômeno poderia sugerir que a ativação de fatores neurohumorais (*neurohumorales*) tenha participação nas alterações morfológicas e funcionais em consequência do tabagismo. Entretanto, o tempo de exposição não foi longo o suficiente e os níveis pressóricos não foram tão altos (Fumo = 118 ± 15 mm Hg, Controle = 103 ± 16 mm Hg; $p < 0.05$) para justificar as alterações, como os encontrados em outros modelos, como por exemplo.⁷

Portanto, o conjunto dos resultados apresentados permite a suposição de que o aumento da pressão arterial pode estar associado à remodelação cardíaca, provavelmente pela ação (*acción*) dos fatores neurohormonais citados anteriormente.² No entanto, outros fatores provavelmente participam das alterações fisiopatológicas provocadas pelo tabagismo.

Ativação (*Activación*) das metaloproteases

Durante o processo de remodelação ventricular ocorrem alterações (*se producen cambios*) na matriz extracelular, em parte relacionadas com a ativação de família de enzimas proteolíticas, denominadas metaloproteases (MMP). Diversas metaloproteases têm sido associadas com o processo de remodelação secundário a diferentes estímulos, entre elas a MMP-2 e MMP-9, também chamadas (*llamadas*) de gelatinases A e B.⁸⁻¹⁰

Considerando o potencial papel das MMPs na remodelação, comparamos o grau de ativação (*grado de activación*) das MMP-2 e MMP-9 em ratos expostos à fumaça do cigarro. Como nos estudos anteriores, o tabagismo foi associado com alterações morfológicas e queda da função ventricular. Contrariamente ao esperado, entretanto, não verificamos diferença na ativação da MMP-2 e da MMP-9 nos animais fumantes em relação aos animais controle. Portanto, a remodelação induzida pelo tabagismo não parece ser dependente da ativação das MMP-2 ou MMP-9.¹¹

Estresse oxidativo

Outro potencial mecanismo proposto para explicar a remodelação ventricular induzida pelo fumo é o estresse oxidativo. Estresse oxidativo é definido como o desbalanço (*desequilibrio*) entre a produção de substâncias oxidantes e os sistemas antioxidantes. Já está bem estabelecido que o aumento na produção de radicais livres (*radicales libres*), gerados pelo fumo, contribuem para os seus efeitos deletérios em outros órgãos.^{12,13}

Adicionalmente, existem evidências da participação do estresse oxidativo no processo de remodelação ventricular secundário a vários estímulos. Assim, admite-se que o estresse oxidativo possa contribuir para a disfunção endotelial e para o envolvimento molecular que controla a inflamação e, consequentemente, podendo induzir alterações funcionais e estruturais nos miócitos.^{14,15}

Considerando a fisiopatologia das espécies reativas de oxigênio no processo de remodelação, inicialmente o estresse oxidativo atua na matriz extracelular, ativando as metaloproteases e estimulando a proliferação de fibroblastos. Da mesma maneira, o estresse oxidativo estimula larga variedade de fatores transcricionais e quinases participantes da remodelação. Adicionalmente, o estresse oxidativo influencia diretamente a função cardíaca por modificação nas proteínas contráteis (*contráctiles*). Finalmente, o estresse oxidativo é responsável pela lipoperoxidação, o que pode levar à disfunção celular e morte celular por necrose ou apoptose.¹⁶

Assim, para avaliar o papel do estresse oxidativo no processo de remodelação induzida pelo tabagismo, analisamos o efeito da suplementação de beta-caroteno, substância que apresenta ação antioxidante, nas alterações morfológicas e funcionais cardíacas induzidas pela exposição à fumaça do cigarro em ratos. Nesse trabalho, foram avaliadas alterações ultra-estruturais por meio da microscopia eletrônica. Nos animais fumantes, foi observada desorganização ou ausência de miofilamentos, irregularidades na membrana plasmática, dilatação do retículo sarcoplasmático, mitocôndrias polimórficas, edemaciadas (*hinchadas*) e com diminuição das cristas (*crestas*). Já os animais fumantes e suplementados com beta-caroteno apresentaram alterações significativamente menores que os fumantes sem beta-caroteno, com a maioria das fibras apresentando aspecto normal, indicando que a suplementação de substância antioxidante atenuou (*suavizó*) as alterações ultra-estruturais induzidas pela fumaça do cigarro.¹⁷

O papel do estresse oxidativo na intensificação do processo de remodelação após o infarto agudo do miocárdio também tem sido estudado. Aceita-se (*Se acepta*) que o estresse oxidativo é importante modulador das alterações morfológicas e funcionais cardíacas após o infarto.¹⁸

Considerando nosso estudo anterior que evidenciou que o tabagismo intensificou a remodelação após o infarto,⁶ realizamos novo estudo para analisar o papel do estresse oxidativo nessas alterações induzidas pelo fumo. Nosso trabalho avaliou as seguintes variáveis do estresse oxidativo: glutatona reduzida (GSH), glutatona oxidada (GSSG), relação GSH/GSSG e concentrações de lipoperoxídeos (LH), em animais submetidos a infarto experimental e expostos (*expuestos*) a fumaça do cigarro por seis meses. Nossos dados mostram que houve intensificação do processo de remodelação cardíaca no grupo fumo, avaliado pelas variáveis ecocardiográficas e morfológicas. Em relação ao estresse oxidativo, os animais do grupo fumo apresentaram maiores valores de GSH e GSSG, porém não houve diferença quanto ao LH. Assim, concluímos que o fumo

intensifica o processo de remodelação ventricular. Adicionalmente, o estresse oxidativo, mas não a lipoperoxidação, pode ter participação nesse processo (dados ainda não publicados).

Sistema renina-angiotensina e ativação adrenérgica

Existe número substancial de estudos, experimentais e clínicos, que suportam (*avalan*) o papel do sistema renina-angiotensina (SRA) e da ativação adrenérgica no processo de remodelação ventricular e na progressão da insuficiência cardíaca congestiva.^{19,20} Assim, diversos trabalhos utilizando inibidores da enzima de conversão (*conversión*) da angiotensina (iECA) e beta-bloqueadores evidenciaram que a remodelação cardíaca pode ser atenuada a partir do uso dessas drogas.²¹⁻²³

Novo estudo foi, então (*entonces*), realizado em nosso laboratório, com o objetivo de avaliar o papel do iECA e do beta-bloqueador no processo de remodelação ventricular induzido pela exposição à fumaça do cigarro em ratos. Nossos resultados mostram que o grupo de animais expostos à fumaça do cigarro que recebeu iECA apresentou menor valor de pressão sistólica caudal e peso do ventrículo esquerdo

comparados aos animais expostos à fumaça do cigarro. Na avaliação ecocardiográfica, o grupo iECA apresentou melhores resultados quanto à fração de encurtamento sistólico e fração de ejeção. No grupo exposto à fumaça do cigarro e que recebeu beta-bloqueador, embora (*aunque*) a frequência cardíaca tenha sido significativamente menor que nos demais grupos, não encontramos diferenças nas outras variáveis morfofuncionais. Assim, concluímos que o sistema renina-angiotensina, mas não o sistema adrenérgico, parece ter papel no processo de remodelação ventricular em ratos expostos à fumaça do cigarro (dados não publicados).

Conclusão

Pelo exposto, os dados acumulados por nosso laboratório permitem a afirmação de que a exposição à fumaça do cigarro resulta em remodelação cardíaca, com prejuízo da função ventricular. Apesar dos mecanismos ainda não serem completamente conhecidos (*conocidos*), o aumento da pressão arterial, o sistema renina-angiotensina e o estresse oxidativo podem modular esse processo. Por outro lado, a ativação das MMP-2 ou MMP-9, bem (*así*) como a LP, não parecem participar das alterações morfológicas e funcionais cardíacas induzidas pelo fumo (*por el humo*).

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ* 328:217-9, 2004.
2. Paiva SAR, Zornoff LAM, Okoshi MP, Okoshi K, Cicogna AC, Campana AO. Behavior of cardiac variables in animals exposed to cigarette smoke. *Arq Bras Cardiol* 18:225-8, 2003.
3. Castardeli E, Paiva SAR, Matsubara BB e col. A exposição crônica à fumaça do cigarro resulta em remodelação cardíaca e prejuízo da função ventricular em ratos. *Arq Bras Cardiol* 84:320-4, 2005.
4. Castardeli E, Paiva SAR, Matsubara BB e col. Efeito temporal da exposição à fumaça do cigarro no processo de remodelação ventricular em ratos. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 15:82, 2005.
5. Paiva SAR, Novo R, Matsubara BB e col. B-carotene attenuates the paradoxical effect of tobacco smoke on the mortality of rats after experimental myocardial infarction. *J Nutr* 135:2109-3113, 2005.
6. Zornoff LA, Matsubara BB, Matsubara LS e col. A exposição à fumaça do cigarro intensifica a remodelação ventricular após o infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol* 86:276-82, 2006.
7. Iwanaga Y, Aoyama T, Kihara Y, Onozawa Y, Yoneda T, Sasayama S. Excessive activation of matrix metalloproteinases coincides with left ventricular remodeling during transition from hypertrophy to heart failure in hypertensive

8. rats. *J Am Coll Cardiol* 39:1384-91, 2002.

8. Deschamps AM, Spinale FG. Pathways of matrix metalloproteinases induction in heart failure: bioactive molecules and transcriptional regulation. *Cardiovasc Res* 69:666-76, 2006.
9. Jugdutt BI. Matrix metalloproteinases as markers of adverse remodeling after myocardial infarction. *J Card Failure* 12:73-6, 2006.
10. Janicki JS, Brower GL, Gardner JD e col. Cardiac mast cell regulation of matrix metalloproteinase-related ventricular remodeling in chronic pressure or volume overload. *Cardiovasc Res* 69:657-5, 2006.
11. Castardeli E, Duarte RD, Minicucci MF e col. Tobacco smoke-induced left ventricular remodeling is not associated with metalloproteinase-2 or -9 activation. *Eur J Heart Fail*, in press.
12. Pryor WA, Church DF, Evans MD, Rice WY, Hayes JR. A comparison of the free radical chemistry of tobacco-burning cigarettes and cigarettes that only heat tobacco. *Free Radic Biol Med* 8:275-9, 1990.
13. Counts ME, Hsu FS, Laffoon SW, Dwyer RW, Cox RH. Mainstream smoke constituent yields and predicting relationships from a worldwide market sample of cigarette brands: ISO smoking conditions. *Regul Toxicol Pharmacol* 39:111-34, 2004.
14. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure. *J Clin Invest* 115:500-8, 2005.
15. Sawyer DB, Siwik DA, Xiao J, Pimentel DR, Singh K, Colucci WS. Role of oxidative stress in myocardial

- hypertrophy and failure. *J Moll Cell Cardiol* 34:379-88, 2002.

16. Takimoto E, Kass DA. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertension* 49:241-8, 2007.
17. Zornoff LA, Matsubara LS, Matsubara BB e col. Beta-carotene supplementation attenuates cardiac remodeling induced by one-month tobacco-smoke exposure in rats. *Toxicol Sci* 90:259-66, 2006.
18. Grieve DJ, Byrne JA, Cave AC, Shah AM. Role of oxidative stress in cardiac remodeling after myocardial infarction. *Heart Lung and Circulation* 13:132-8, 2004.
19. Udelson JE, Patten RD, Konstam MA. New concepts in post-infarction ventricular remodeling. *Rev Cardiovasc Med* 4(suppl 3):S3-12, 2003.
20. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 35:569-82, 2000.
21. Litwin SE. The rat model of post infarction heart failure. *Heart Failure* 11:182-95, 1995.
22. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 57:84-95, 1985.
23. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg BS, Finn P. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 72:406-12, 1985.

Fe de Erratas

En el artículo de revisión "Patogenia de la nefropatía infantil asociada al VIH", aparecido en *Salud(i)Ciencia* 15(5), el Dr. Patricio Ray debió ser mencionado como Director del *Renal Research Program*, *Children's Research Institute*, and *Children's National Medical Center* y como coautor del trabajo.

Eficacia del diagnóstico por imágenes en las enfermedades de las glándulas paratiroides

Effectiveness of imaging diagnosis in parathyroid glands

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«La ecografía de alta resolución, junto con el examen Doppler color, constituyen en la actualidad los métodos de elección en la evaluación inicial de las glándulas paratiroides en pacientes en los que se sospecha o confirma hiperparatiroidismo.»



Entrevista exclusiva a

Alejandro Jorge Blando

Jefe del Departamento de Ecografía

Instituto de Diagnóstico Médico San Lorenzo, Santa Fe, Argentina

Las paratiroides son pequeñas glándulas endocrinas situadas en el compartimiento anterior (visceral) del cuello. Fueron descritas por primera vez en humanos por Wirchow, en 1863. La primera paratiroidectomía exitosa fue realizada por Félix Mendel, en Viena en 1925, cuando extirpó un adenoma.

Anatómicamente las paratiroides se caracterizan sobre todo por la extrema variabilidad de su número, dimensiones, forma y localización. Aunque en la mayor parte de la población (85% a 90%, según las series) están presentes cuatro glándulas (dos superiores y dos inferiores) este número está sujeto a variaciones. En 3% a 6% de los casos sólo se encuentran tres glándulas paratiroides y en aproximadamente 7% a 13% de los individuos pueden hallarse cinco o más glándulas.

SIIC: ¿Cuál es la incidencia de la patología paratiroides?

AJB: La patología de las glándulas paratiroides no es muy frecuente. Su expresión clínica deriva habitualmente de las alteraciones de su función, lo que determina dos grandes síndromes: el síndrome de hiperfunción paratiroides (hiperparatiroidismo) y el de hipofunción (hipoparatiroidismo). La hipersecreción de paratohormona (PTH) por una o más glándulas paratiroides ocasiona el síndrome denominado hiperparatiroidismo. Según su etiología se clasifica en primario, secundario, terciario y persistente o recurrente.

El hiperparatiroidismo primario en las últimas décadas dejó de ser una entidad infrecuente en muchos países en razón de que la calcemia se incluye en la rutina de laboratorio. En la actualidad se lo reconoce como una enfermedad endocrina relativamente común, con una incidencia estimada en aproximadamente 1 de cada 700 individuos adultos, con preponderancia en mujeres (3:1), que típicamente aparece en la cuarta década. También puede afectar a niños y ancianos, sin embargo esto es infrecuente. Se asocia habitualmente con la presencia de un adenoma solitario (80% a 85% de los casos), hiperplasia glandular difusa (10% a 15%), adenomas múltiples (2% a 5%) y carcinomas (0.5% a 4%).



El hiperparatiroidismo secundario por lo general es consecuencia de una enfermedad renal crónica de larga duración. Menos frecuentemente puede ser causado por déficit de vitamina D o mala absorción intestinal.

Algunos autores hablan de hiperparatiroidismo terciario o autónomo para referirse a aquella entidad en la que las glándulas paratiroides funcionan autónomamente, sin regulación por los niveles de calcio sérico, en un paciente con hiperparatiroidismo secundario preexistente. El hiperparatiroidismo terciario se presenta en menos de 2% de los pacientes después de un trasplante renal.

La persistencia de hipercalcemia después de la cirugía de las glándulas paratiroides define la entidad conocida como hiperparatiroidismo persistente, mientras que el hiperparatiroidismo recurrente es la condición en la cual la hipercalcemia reaparece en un paciente que permanece normocalcémico por lo menos seis meses a un año después de la paratiroidectomía. Entre las principales causas podemos citar: adenomas no detectados durante la cirugía, hiperplasia primaria no diagnosticada como tal o la presencia de glándulas ectópicas o supernumerarias. Menos frecuentemente puede deberse a la recurrencia de un carcinoma y, más excepcionalmente aun, a la presencia de fragmentos de glándulas hiperfuncionantes (paratiroidomatosis) que permanecen *in situ* durante la cirugía o reimplantados dentro del campo operatorio.

La mayor parte de los casos de hipoparatiroidismo, agudo o crónico, se deben a la lesión o extirpación de las paratiroides durante la cirugía de cuello, principalmente en la tiroidectomía.

La mayor parte de los casos de hipoparatiroidismo, agudo o crónico, se deben a la lesión o extirpación de las paratiroides durante la cirugía de cuello, principalmente en la tiroidectomía.

SIIC: ¿A qué enfermedades se circunscribe el interés diagnóstico y por qué?

AJB: El interés en el estudio de las paratiroides, a través de los distintos métodos de diagnóstico por imágenes, se circunscribe a las lesiones que originan hiperparatiroidismo, ya que en el hipoparatiroidismo el trastorno es metabólico y no produce alteraciones morfológicas en las glándulas. En el hiperparatiroidismo la localización preoperatoria exacta es particularmente útil para disminuir la morbilidad en el paciente de alto riesgo, con enfermedad cardíaca o

pulmonar grave. En años recientes, la localización prequirúrgica precisa de los adenomas paratiroides posibilitó a los cirujanos utilizar técnicas mínimamente invasivas, con pequeñas incisiones unilaterales (a veces incluso bajo anestesia local), que disminuyen el tiempo quirúrgico y reducen el riesgo de complicaciones o lesiones del nervio recurrente y de las paratiroides normales.

SIIC: ¿Cuál es el método diagnóstico de elección?

AJB: Teniendo en cuenta su alta sensibilidad y bajo costo, la ecografía de alta resolución, junto con el examen Doppler color, constituyen en la actualidad los métodos de elección en la evaluación inicial de las glándulas paratiroides en pacientes en los que se sospecha o confirma hiperparatiroidismo. Muchas veces son los únicos métodos de diagnóstico por imágenes necesarios para la localización de las glándulas. Las razones para efectuar una ecografía de las glándulas paratiroides son diferentes en el hiperparatiroidismo primario, secundario y persistente o recurrente.

SIIC: ¿Podría describir las ventajas y desventajas de estos métodos?

AJB: La búsqueda ecográfica de las lesiones paratiroides tiene diversas ventajas: es un examen de realización relativamente simple y su costo es menor que el de otras modalidades imagenológicas. Es un método no invasivo, sin radiaciones ionizantes y no requiere inyección de material de contraste, por lo que no ofrece riesgo biológico. Permite la visualización directa y en tiempo real de la glándula aumentada, posibilitando la aspiración de material para biopsia cuando hay dudas diagnósticas o la inyección percutánea de etanol en pacientes seleccionados con hiperparatiroidismo secundario que no responden al tratamiento médico.

La ecografía paratiroidea presenta algunas limitaciones: es un método que depende fundamentalmente de la experiencia del operador y de las características técnicas del equipamiento utilizado. La patología tiroidea intercurrente (por ejemplo, bocio multinodular, tiroiditis de Hashimoto) puede interferir en la búsqueda de las paratiroides. En relación con los otros métodos de imágenes, la principal limitación de la ecografía es su menor exactitud para identificar las glándulas paratiroides ectópicas. Su capacidad también se ve limitada en las osteodistrofias que ocasionan deformidad anatómica, dificultando así el acceso a la región cervical.

SIIC: ¿Podría mencionar los hallazgos característicos de cada patología?

AJB: En el hiperparatiroidismo, las glándulas paratiroides agrandadas, ya se trate de adenomas o de hiperplasia, generalmente aparecen como masas sólidas, con menor ecogenicidad que la tiroidea; de forma oval, con contornos regulares y el diámetro mayor paralelo al eje longitudinal del lóbulo tiroideo. La hipocogenicidad de las glándulas patológicas depende de una hiper celularidad uniformemente homogénea, que disminuye las interfases acústicas. Habitualmente se identifica una banda hiperecogénica delgada que separa las paratiroides patológicas del parénquima tiroideo adyacente. Los lipoadenomas (hamartomas) paratiroides son ecogénicos debido a la presencia de abundante estroma adiposo y mixomatoso. La mayor parte de los adenomas presentan un tamaño que no supera los 2 cm. Las glándulas hiperplásicas tienden a ser más pequeñas que los adenomas y con tamaños

diferentes. Los adenomas de mayor volumen pueden presentar cambios quísticos, lobulaciones, ecogenicidad focal aumentada por deposición grasa y ocasionalmente calcificaciones.

El carcinoma paratiroideo tiende a ser más grande que los adenomas y frecuentemente presenta un diámetro mayor de 2 cm. Puede tener contornos lobulados, ecoestructura interna heterogénea e incluso espacios quísticos. Sin embargo, algunos adenomas de gran tamaño pueden mostrar un aspecto ecográfico similar o idéntico, excepto que pueda demostrarse invasión de las estructuras adyacentes (vasos, músculos o tiroidea), además de inmovilidad durante los movimientos de deglución. En 21% a 28% de los casos se visualizan metástasis en los ganglios adyacentes.

El estudio ecográfico con Doppler color se utiliza rutinariamente a fin de evaluar la patología paratiroidea y diferenciarla de lesiones tiroideas o de los ganglios linfáticos. Las glándulas paratiroides patológicas (independientemente del tipo histológico) presentan, en el 90% de los casos, un patrón hipervascular típico, caracterizado por vascularización intraparenquimatosa bastante marcada, que es principalmente arterial. Como contrapartida, de acuerdo con la tecnología disponible actualmente, en 10% de los casos no se logra demostrar vascularización en las glándulas paratiroides o sólo se identifican pequeños focos puntiformes de color.

SIIC: ¿Qué otras opciones diagnósticas y terapéuticas existen?

AJB: Los métodos de diagnóstico por imágenes empleados como alternativas a la ecografía son la resonancia magnética, la centellografía con ^{99m}Tc-sestamibi, sólo o en combinación con ^{99m}Tc-pertecnetato y, menos frecuentemente, tomografía computarizada o endosonografía.

Entre las opciones terapéuticas se destaca la ablación con etanol de las glándulas paratiroides aumentadas de volumen, que se realiza mediante inyecciones percutáneas bajo guía ecográfica. La alcoholización de las paratiroides surgió como tratamiento alternativo a la paratiroidectomía quirúrgica para aquellos pacientes con hiperparatiroidismo secundario grave que se niegan a la cirugía o tienen alto riesgo quirúrgico. Recientemente se propuso la fotocoagulación láser intersticial mediante guía ecográfica como otra posibilidad terapéutica no quirúrgica para pacientes con hiperparatiroidismo en quienes la cirugía está contraindicada.

SIIC: ¿Alguno de esos métodos es superior a los otros?

AJB: Ninguno de los métodos de diagnóstico por imágenes es más fidedigno que la ecografía en la detección de las paratiroides en su localización normal (en realidad la ecografía puede, a veces, ser superior), pero resultan más sensibles para el estudio de las glándulas con localización atípica (por ej.: retrotraqueales, retroesofágicas y particularmente mediastinales).

La resonancia magnética (RM) es la modalidad imagenológica más costosa y, aunque muestra algunas limitaciones para los adenomas con dimensiones inferiores a un centímetro de diámetro, es considerada actualmente el método más promisorio. En algunos centros constituye el estudio de localización no invasivo más preciso, sobre todo cuando se administra gadolinio. La sensibilidad de la RM es mayor en el mediastino, donde la sensibilidad para hallar glándulas ectópicas es superior al 88%, comparada

con una sensibilidad del 72% en el cuello. La centellografía y la ecografía tienen muy baja sensibilidad (58% y 12%, respectivamente) para localizar glándulas situadas ectópicamente en el mediastino.

La tomografía computarizada (TC) es actualmente poco usada para la evaluación preoperatoria de las glándulas paratiroides. La TC deberá incluir cortes delgados (3 a 5 mm), efectuados desde la base del cráneo hasta la bifurcación traqueal. Es necesario además utilizar sustancias de contraste intravenoso a fin de distinguir entre vasos sanguíneos y adenomas. Otra desventaja de la TC es que el uso de contrastes yodados impide posteriores estudios con radionucleidos basados en yodo debido a la captación del contraste por la tiroides. De este modo, es necesario esperar 6 a 8 semanas antes de realizar centellografía con agentes yodados. La TC demostró mayor sensibilidad que la ecografía en la localización de las glándulas ectópicas y, en particular, las mediastínicas, pero presenta menor sensibilidad que la mayoría de los estudios por RM.

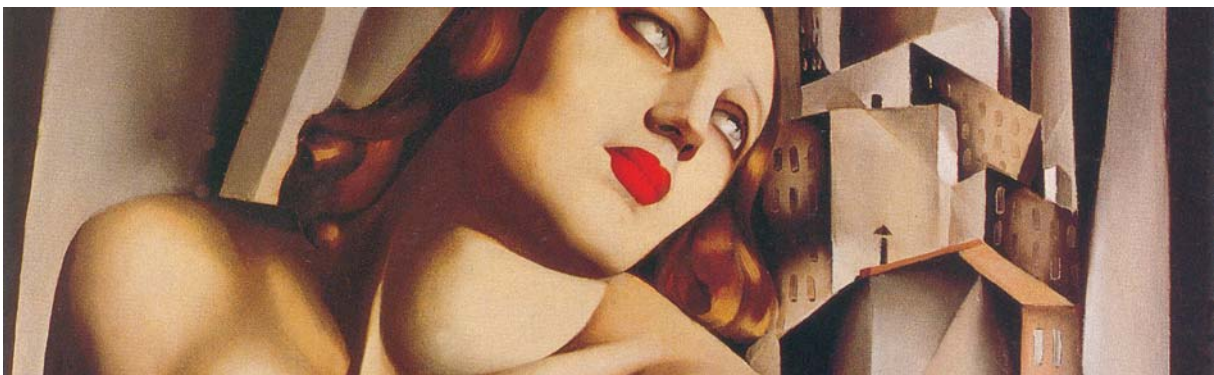
La centellografía puede realizarse con un doble isótopo, como talio (^{201}Tl) y tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), pero efectuando técnicas de sustracción ya que el talio se concentra tanto en el tejido tiroideo como paratiroideo. El rastreo tradicional con doble isótopo ($^{201}\text{Tl}/^{99\text{m}}\text{Tc}$) y técnica de sustracción en la actualidad fue reemplazado en muchos centros por el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi. La utilización de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, solo o en combinación con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato o yodo, presenta aun mayor sensibilidad en la localización de los adenomas (cerca al 90%) que el talio y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato. Pueden producirse estudios falsos positivos con sestamibi en los pacientes que tienen nódulos tiroideos o adenomegalias adyacentes. El alto porcentaje de lesiones tiroideas concomitantes (40% a 50%) en pacientes con adenomas para-

tiroideos puede inducir a error, ya que los nódulos tiroideos pueden concentrar el sestamibi de la misma manera que un adenoma paratiroideo. Además, se describió la captación de sestamibi en el cáncer tiroideo, tanto en el nódulo como en las metástasis a distancia. Los exámenes falsos negativos tienen lugar en las glándulas de pequeño tamaño y en las glándulas ectópicas.

La endosonografía se utiliza en la evaluación de los adenomas paratiroides con transductores de 7.5 MHz incorporados en el extremo de un endoscopio, pero es una técnica que sólo tiene éxito en las glándulas con localización retroesofágica.

El papel de los distintos métodos por imágenes (así como la modalidad usada) para la localización prequirúrgica de las glándulas paratiroides en pacientes con hiperparatiroidismo primario continúa siendo controvertida y varía según la institución. Teniendo en cuenta que la exploración bilateral del cuello por un cirujano experto es exitosa en aproximadamente 95% de los casos, Doppman sugiere que *"el único estudio de localización indicado en un paciente con hiperparatiroidismo primario es dar con el paradero de un cirujano experimentado"*.

La ecografía puede ser considerada el mejor método de diagnóstico por imágenes para planear una paratiroidectomía, se trate ésta de la primera intervención o de una reintervención por recidiva. Sin embargo, teniendo en cuenta las evidentes limitaciones que presenta la ecografía para la exploración del mediastino y de la región retrotraqueal, los mejores resultados se obtendrán mediante la asociación de dos o más métodos. La elección inicial de cualquiera de ellos debe ser siempre orientada de acuerdo con la tecnología disponible en cada centro y con la experiencia de quienes efectúan y evalúan los estudios.



Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición. Las versiones completas de los trabajos de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 31 de marzo de 2008, en las páginas de www.siic.info que se indican al pie de cada resumen. Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.

Prótesis mecánicas en el tratamiento quirúrgico de la valvulopatía aórtica



Salvatore Di Stefano, Columnista Experto de SIIC
Institución: Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Valladolid, España

La cirugía valvular cardíaca ha evolucionado notablemente en las últimas décadas. Mucho se ha trabajado para alcanzar los objetivos definidos por los pioneros de la cirugía cardíaca en los años '60: eficacia hemodinámica, durabilidad, facilidad y reproducibilidad de la técnica quirúrgica, biocompatibilidad para minimizar los problemas relacionados con la anticoagulación y la trombosis valvular y, finalmente, la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Las prótesis mecánicas constituyen un claro ejemplo de cómo estos progresos se han hecho realidad, sobre todo con la utilización del carbón pirolítico y con las modificaciones en los diseños mecánicos, tanto monodisco como bidisco. El objetivo de este artículo es ofrecer un análisis de la situación actual de la valvulopatía aórtica y de su tratamiento quirúrgico con las prótesis mecánicas. Hemos realizado además una revisión de los artículos más interesantes para definir con la mayor exactitud posible qué estamos ofreciendo a un paciente en términos de morbilidad cuando indicamos una sustitución valvular aórtica por una prótesis mecánica.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/157/288.htm
Extensión aproximada: 4 páginas



Estudio clínico y molecular de adenovirus que causan conjuntivitis esporádicas en México



Herlinda Mejía López, Columnista Experta de SIIC
Institución: Instituto de Oftalmología "Conde de Valenciana", México DF, México

Objetivo: Identificar adenovirus (Ad) causantes de conjuntivitis esporádicas en una población mexicana. **Métodos:** Se estudiaron 53 pacientes en quienes se evaluaron parámetros compatibles con un diagnóstico de conjuntivitis folicular. Muestras de raspado del saco conjuntival inferior de cada paciente fueron procesadas para identificar Ad por PCR genérica. Los tipos fueron identificados por una PCR-RFLP anidada y PCR múltiple. Los resultados se analizaron usando estadística descriptiva y chi cuadrado. **Resultados:** La quemosis grave tuvo una relación estadísticamente significativa con los datos de positividad por PCR genérico. La PCR-RFLP anidada permitió la identificación de Ad3 (subgénero B) en 11 de las muestras, mientras que la PCR múltiple mostró Ad1 en 2 muestras y en 16 se presentó Ad2, ambas pertenecientes al subgénero C. El estudio estadístico de los datos clínicos pudo relacionar la existencia de faringitis con tipos pertenecientes al subgénero C ($p < 0.05$). **Conclusiones:** En México no se han comunicado infecciones esporádicas por Ad. En este trabajo se muestra que la presencia de quemosis grave y de faringitis son datos exploratorios que podrían identificar una infección verdadera por Ad. Mediante PCR-RFLP y PCR múltiple se identificaron tipos de los subgéneros B y C.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/157/289.htm
Extensión aproximada: 7 páginas

Asociación de obesidad y sobrepeso con mortalidad específica por enfermedad en hombres según el estado de enfermedad coronaria al inicio del estudio: nuevos hallazgos del ensayo Whitehall

G. David Batty, Columnista Experto de SIIC
Institución: University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido

Las pocas comunicaciones sobre la asociación de obesidad o sobrepeso con mortalidad en personas con enfermedad coronaria (EC) muestran hallazgos contradictorios. En el estudio Whitehall –en el que participaron empleados gubernamentales de sexo masculino de Londres–, 18 403 hombres de mediana edad que habían participado en un examen médico entre 1967 y 1970 fueron controlados durante 38 años. En los hombres que presentaban EC al inicio hubo pruebas de un riesgo ligeramente mayor de mortalidad por todas las causas y por EC, pero no por accidente cerebrovascular en los grupos con sobrepeso y obesidad en relación con los hombres de peso normal. Aunque estas tendencias fueron mucho más notables en los hombres sin EC al inicio del estudio, la diferencia según el estado basal de EC no alcanzó significación estadística en los niveles convencionales. La evitación de la obesidad y el sobrepeso en la vida adulta tanto en hombres con EC como sin ella puede reducir el riesgo posterior de mortalidad total y mortalidad por cardiopatía coronaria.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/157/290.htm
Extensión aproximada: 7 páginas

Papel del factor de crecimiento del endotelio vascular en la angiogénesis

Domenico Ribatti, Columnista Experto de SIIC
Institución: University of Bari Medical School, Bari, Italia

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es un factor angiogénico importante. La familia de VEGF incluye VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y el factor de crecimiento placentario (PlGF), los cuales mediante diferentes interacciones con tres receptores de tirosina cinasa, que incluyen VEGFR-1/Flt-1, VEGFR-2/Flk-1 and VEGFR-3/Flt-4 y dos receptores de tirosina cinasa no proteicos, incluidos neuropilina 1 y neuropilina 2, son responsables de la proliferación de células endoteliales, migración y expresión de quimiocinas, citocinas y metaloproteinasas de la matriz. Se ha detectado VEGF, que se expresa en respuesta a citocinas, factores de crecimiento, hormonas, proteasas extracelulares e hipoxia, en diferentes tejidos, como encéfalo, hígado, bazo, riñón y piel, donde es producido por varios citotipos, incluidas células endoteliales, fibroblastos, queratinocitos, macrófagos, mastocitos y células tumorales. El VEGF participa en varias condiciones fisiológicas y patológicas, que incluyen desarrollo del embrión, vasculogénesis y hematopoyesis temprana, ovulación, reparación de heridas, psoriasis, endometriosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, degeneración macular neovascular del ojo relacionada con la edad, enfermedades inflamatorias crónicas y tumores. Dado que la angiogénesis es un acontecimiento clave en el crecimiento tumoral, invasión y metástasis, se ha propuesto al VEGF como blanco terapéutico de varios tipos tumorales, como cáncer de mama, de células

renales, colorrectal y de pulmón de células no pequeñas. Además, el VEGF puede ser un agente terapéutico interesante en las enfermedades cardíacas y periféricas isquémicas.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/157/291.htm
Extensión aproximada: 9 páginas

La enfermedad neumocócica invasiva y el advenimiento de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente: actualización

Richard I. Haddy, Columnista Experto de SIIC
Institución: University of Louisville, Louisville, EE.UU.

Desde que se autorizó el uso de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PCV7) en niños en los Estados Unidos, la mayoría de los estudios mostraron que la vacuna es eficaz para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños. También existen pruebas de que la vacuna redujo las tasas de ENI en adultos a través del efecto de manada y también las tasas de *Streptococcus pneumoniae* resistente a antibióticos que produce la ENI en los niños. La introducción de la PCV7 en los esquemas de inmunización infantil de otros países probablemente tendrá efectos similares. Sin embargo, se recomienda una vigilancia continua del genotipo, porque están aumentando ciertos clones sobre los cuales no tiene efecto la vacuna y su aparición como patógenos importantes podría tener lugar con el uso continuo de la vacuna.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/157/292.htm
Extensión aproximada: 4 páginas

Anticuerpos antifosfolípidos y afección renal en pacientes con nefritis lúpica

Gabriella Moroni, Columnista Experta de SIIC
Institución: Fondazione Ospedale Maggiore, Milán, Italia


Se ha descrito un espectro amplio de manifestaciones clínicas en asociación con anticuerpos antifosfolípidos como estenosis de la arteria renal, infarto renal, trombosis de la vena renal y el cuadro descrito más recientemente "nefropatía por anticuerpos antifosfolípidos (NAAF)": lesiones oclusivas de los vasos intrarrenales que asocian trombosis aguda con lesiones arteriolares crónicas que conducen a una zona de atrofia isquémica cortical. Se demostró que la NAAF, tanto aguda como crónica, se asocia significativamente con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con nefritis lúpica (NL). Desde un punto de vista clínico las manifestaciones renales de la NL y las de la NAAF pueden ser similares. Se observa más a menudo insuficiencia renal e hipertensión arterial en la NAAF, mientras que la proteinuria y la hematuria son más frecuentes en la NL. El impacto de los anticuerpos antifosfolípidos sobre la historia natural de la nefritis lúpica está lejos de ser claro. En teoría, las lesiones renales histológicas producidas por anticuerpos antifosfolípidos así como la aparición de hipertensión arterial persistente en una cantidad importante de pacientes positivos para anticuerpos antifosfolípidos con NL deben considerarse elementos de predicción de mal pronóstico renal. En nuestra experiencia, después de un seguimiento medio de 14 años, el 45% de los pacientes anticuerpos con antifosfolípidos positivos comparados el 19.5% de los pacientes negativos ($p = 0.01$) evolucionaron a insuficiencia renal crónica.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/157/293.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Dacrocistorrinostomía endoscópica potenciada

Peter-John Wormald, Columnista Experto de SIIC
Institución: The Queen Elizabeth Hospital, Woodville, Australia

La epífora producida por la obstrucción del conducto lacrimonasal ha sido tratada tradicionalmente con una dacrocistorrinostomía (DCR) externa. La DCR endonasal puede ofrecer asimismo una tasa elevada de permeabilidad prolongada del conducto sin requerir una incisión nasal externa y sin la interrupción del ligamento del canto medial y el efecto posterior que ello puede tener sobre el mecanismo de bombeo lagrimal. Esta revisión describe la técnica de la DCR endonasal de potencia y resume los resultados logrados con ella.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/157/294.htm
Extensión aproximada: 6 páginas

Dilemas diagnósticos: isquemia de miocardio debida a arteriopatía coronaria comparada con espasmo coronario relacionado con síndrome HELLP

Krzysztof M. Kuczkowski, Columnista Experto de SIIC
Institución: University of California San Diego, San Diego, EE.UU.

La hipertensión inducida por el embarazo (HIE), también conocida como preeclampsia, sigue siendo una de las principales causas de muerte materna en todo el mundo. El término preeclampsia describe la aparición de hipertensión con proteinuria o edema patológico después de las 20 semanas de gestación. La parturienta que presenta HIE suele tener compromiso de múltiples órganos, lo que puede afectar la selección de la analgesia y la anestesia del trabajo de parto y el parto. Presentamos el primer caso comunicado de una paciente embarazada de edad materna avanzada con hipertensión inducida por el embarazo subyacente y síndrome HELLP que presentó dolor torácico y cambios transitorios del segmento ST periparto, lo que planteó el dilema diagnóstico entre una arteriopatía coronaria (AC) y un espasmo de las arterias coronarias asociado con el síndrome HELLP.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/157/295.htm
Extensión aproximada: 4 páginas

Estudios descriptos por sus mismos autores editados en revistas biomédicas clasificadas por SIIC Data Bases.

La producción científica de origen iberoamericano publicada en revistas de lengua inglesa alcanza una limitada distribución entre los profesionales de América latina, España y Portugal. Por esta causa, la sección Crónicas de autores ofrece un puente de comunicación entre autores y lectores del mismo origen.

Las páginas de siicsalud de la sección Crónicas de autores contienen información adicional relacionada con los autores: referencias bibliográficas, citas bibliográficas de trabajos anteriores del autor, domicilio de correspondencia, teléfono, correo electrónico, dirección de la revista en Internet, citas en Medline y SIIC Data Bases, palabras clave, etc.

Fibrilação atrial apos cirurgia de revascularização do miocárdio

Dinaldo Oliveira

Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio, São Paulo, Brasil



Oliveira describe su artículo editado en **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** 89(1):16-21, Jul 2007. La colección en papel de *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Embase, Lilacs (Bireme) y **SIIC Data Bases**.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselechtm.php

São Paulo, Brasil (especial para SIIC)

A fibrilação atrial (*auricular*) (FA) é uma complicação freqüente no pós-operatório de cirurgia cardíaca, que acomete cerca de 10% a 40% dos pacientes submetidos a revascularização cirúrgica do miocárdio (RM). Sabe-se que 70% dos casos ocorrem nos primeiros três dias, com pico no segundo dia de pós-operatório.¹⁻⁴

A presença dessa arritmia após cirurgia de revascularização do miocárdio está associada ao aumento de duas vezes (*dos veces*) da morbidade e da mortalidade cardiovasculares. Há maior ocorrência (*Hay mayor aparición*) de insuficiência cardíaca e de acidente isquêmico-cerebral, ambos relacionados ao maior tempo de internação hospitalar e, conseqüentemente, ao elevado custo com a operação.⁵⁻⁹

Foi realizado um estudo com pacientes que apresentaram FA após revascularização cirúrgica do miocárdio, com o objetivo de identificar eventuais características relacionadas à ocorrência de óbitos hospitalares.

Este é um estudo de coorte não-concorrente (*no concurrente*), de população fixa (*población estable*), que incluiu 1 390 pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio isolada (*aislada*) com circulação extracorpórea. Representa o registro de cirurgias desse tipo em nossa instituição realizadas no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2003. Desses pacientes, 993 (73%) não apresentaram FA nas primeiras 24 horas de pós-operatório e 397 (26%) apresentaram.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo o grupo 1 formado pelos 369 (93%) sobreviventes na fase hospitalar e que apresentavam média de idade (*promedio de edad*) de 67.3 ± 8.4 anos, dos quais 277 (75%) eram do sexo masculino, e o grupo 2, pelos 28 (7%) pacientes que faleceram (*fallecieron*) e que apresentavam média de idade de 69.3 ± 9,6 anos, dos quais 18 (64.3%) eram do sexo masculino.

Foi feita (*Se hizo*) análise comparativa das seguintes variáveis (*siguientes variables*) do perfil clínico entre os grupos: sexo, idade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tabagismo, dislipidemia, insuficiência renal crônica, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (de acordo com a ventriculografia e classificada como se segue: discreta, fração de ejeção entre 50% e 60%; moderada, 40% a 49%; e grave, < 40%), infarto agudo do miocárdio prévio, insuficiência cardíaca prévia, acidente vascular encefálico prévio, revascularização cirúrgica do miocárdio prévia e intervenção coronariana percutânea prévia. As diferenças entre os grupos foram avaliadas quanto às taxas de reversão (*respecto de las tasas de reversión*), à duração da arritmia (< 24 horas vs. > 24 horas) e à terapêutica utilizada para tentativa de reversão (amiodarona vs. quinidina vs. cardioversão elétrica).

Na análise estatística, foram empregados (*utilizados*) o teste do qui-quadrado (*chi cuadrado*) quando a variável (*variable*) comparada entre os grupos foi categórica e o teste t de Student, quando numérica. Valores de p < 0.05 foram considerados significativos. Para avaliar se a FA é um fator de risco independente de óbito hospitalar foi utilizado o modelo de regressão logística.

Para identificar eventuais preditores de óbito hospitalar em pacientes que apresentaram FA no pós-operatório de revascularização cirúrgica do miocárdio foi utilizado o modelo de regressão logística, tendo sido incluídas nesse modelo as variáveis com valor de p < 0.1 na análise univariada.

Quanto ao perfil clínico, os pacientes que morreram (*fallecieron*) na fase hospitalar apresentaram mais freqüentemente acidente vascular encefálico prévio (17.9% vs. 0.8%, p = 0.03), infarto agudo do miocárdio prévio (28.6% vs. 14.6%, p = 0.05), disfunção sistólica grave do ventrículo esquerdo (32.1% vs. 12.2%, p = 0.003), intervenção coronariana percutânea (39.3% vs. 19.5%, p = 0.01) e revascularização cirúrgica do miocárdio prévias (35.7% vs. 19.3%, p = 0.03).

Não foi registrada diferença entre os grupos em relação às taxas (*a las tasas*) e ao tempo de ocorrência da reversão da FA, assim como à terapia utilizada para obtenção dessa reversão (*lograr esa reversión*).

As variáveis incluídas no modelo de análise multivariada por regressão logística foram: sexo masculino, infarto agudo do miocárdio prévio, tabagismo, acidente vascular encefálico prévio, disfunção sistólica grave do ventrículo esquerdo, intervenção coronariana percutânea e revascularização cirúrgica do miocárdio prévias. Nenhuma (*Ninguna*) dessas variáveis foi preditora independente de óbito nos paciente com FA no pós-operatório.

A mortalidade hospitalar dos pacientes que evoluíram (*evolucionaron*) com FA nas primeiras 24 horas de evolução do pós-operatório foi mais elevada quando comparada à dos pacientes sem essa (*sin esa*) arritmia (7% vs. 2.1%; p < 0.001). Na análise multivariada por regressão logística, a FA não foi preditora de óbito hospitalar.

Das 28 causas de óbito dos pacientes com FA no pós-operatório que faleceram, 26 foram cardiovasculares.

Vários estudos têm (*han*) demonstrado que a FA pós-operatória está associada a aumento significativo da morbidade e da mortalidade a curto e longo prazos.^{10,11}

No presente registro da evolução hospitalar de pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio, a mortalidade dos pacientes que evoluíram com FA foi mais elevada quando comparada à daqueles (*de aquellos*) sem essa arritmia.

Estudos relatam (*informan*) que a presença de FA pós-operatória aumenta o risco de acidente encefálico cerebral isquêmico, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular.¹² A presença de acidente vascular encefálico nesses pacientes aumenta em cinco vezes a taxa de mortalidade intra-hospitalar.^{13,14} O reconhecimento dos fatores de risco para a ocorrência de FA pós-operatória é de fundamental importância para a adoção (*adopción*) de medidas profiláticas e terapêuticas nesses pacientes, com o objetivo de diminuir as taxas de insuficiência cardíaca, insuficiência renal, pneumonia, ventilação mecânica prolongada, acidente vascular encefálico e óbitos precoces e tardios.^{15,16}

Diversos fatores de risco estão relacionados à ocorrência de FA, sendo a idade avançada um dos mais importantes e preditor independente dessa arritmia após cirurgia cardíaca, em especial após (*luego*) cirurgia de revascularização do miocárdio.

No presente estudo, pacientes que faleceram na fase hospitalar apresentaram maiores taxas de infarto agudo do miocárdio prévio, revascularização cirúrgica do miocárdio prévia, intervenção coronariana percutânea prévia, acidente vascular encefálico prévio e disfunção ventricular esquerda grave, sugerindo (*sugiriendo*) possível associação entre essas características clínicas e maior chance de óbitos.

O infarto prévio do miocárdio é considerado preditor independente de mortalidade nos pacientes que desenvolvem FA no pós-operatório de revascularização cirúrgica do miocárdio.⁴ É descrito que a oclusão (*oclusión*) ou a estenose importante do segmento proximal da artéria coronária direita (ACD) são importantes preditores dessa arritmia. Isso acontece pelo fato de o suprimento sanguíneo do átrio direito (*de la aurícula derecha*), do nó sinoatrial e do nó atrioventricular ser realizado na ACD quando esta tem dominância na circulação coronariana.^{17,18}

A disfunção ventricular e a insuficiência cardíaca congestiva estão associadas com o desenvolvimento de FA na população geral (*general*), em especial no pós-operatório de cirurgia cardíaca.^{4,19} Por sua vez, essa arritmia está relacionada a maior mortalidade precoce ou tardia no pós-operatório da revascularização cirúrgica do miocárdio, o que está diretamente relacionado

ao grau (*al grado*) de disfunción ventricular. Stahle e cols.²⁰ demostraron taxa de mortalidade operatória de 6.6% em pacientes com fração de ejección (*fracción de eyección*) $\leq 35\%$, em contraste com 2.6% naqueles com fração de ejección $\geq 50\%$.⁸

Acredita-se que pacientes com antecedente de revascularización do miocárdio (percutânea ou cirúrgica) tenham algumas (*poseen algunas*) características clínicas (como, por exemplo, substrato isquémico e disfunción miocárdica), que podem contribuir para o aumento da mortalidade hospitalar.

Medidas profiláticas em pacientes considerados de risco elevado para desenvolvimento de FA no pós-operatório de revascularización cirúrgica do miocárdio podem representar uma estratégia capaz de diminuir a morbidade e a mortalidade nesses pacientes. O uso de betabloqueadores no pré-

operatório, por exemplo, é considerado medida eficaz na profilaxia dessa arritmia.^{10,11,16,20}

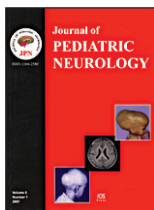
Os resultados deste estudo permitem identificar características clínicas associadas à mortalidade hospitalar em pacientes submetidos a revascularización cirúrgica do miocárdio que apresentaram FA nas primeiras 24 horas de pós-operatório.

Os pacientes que faleceram apresentavam perfil clínico mais grave, ou seja, maior associação de co-morbidades, e na análise multivariada por regressão logística não foi identificado nenhum preditor (*ningún predictor*) independente de óbito hospitalar. É possível que não apenas uma característica isolada seja (*aislada sea*) determinante de óbito nessa população, porém uma associação de co-morbidades.

Síndrome de Landau-Kleffner

José Guevara Campos

Hospital "Felipe Guevara Rojas", El Tigre, Venezuela



Guevara Campos describe su artículo editado en *Journal of Pediatric Neurology* 5(2):93-99, 2007. La colección en papel de *Journal of Pediatric Neurology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIC en 2003.

Indizada en Allied and Complementary Medicine (AMED), Bioline International, British Library's Inside Database, Cambridge Scientific Abstracts, Center for International Rehabilitation Research Information and Exchange (CIRRIE), Chemical Abstracts Service, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Commonwealth Agricultural Bureaux (CAB) Abstracts, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), EBSCO Publishing, Index Copernicus, International Pharmaceutical Abstracts (IPA), Manual Alternative and Natural Therapy Index System (MANTIS), Natural Medicines Comprehensive Database, NISC's African HealthLine, OCLC WorldCat, OMNI, ProQuest Information and Learning, PsycINFO (Psychological Abstracts), PSYCLINE y SIC Data Bases.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselehtm.php

El Tigre, Venezuela (*especial para SIC*)

El síndrome de Landau-Kleffner fue descrito por los médicos Landau y Kleffner en seis niños que desarrollaron afasia, epilepsia y alteraciones en el electroencefalograma. Desde que en 1989 describimos el primer caso en América latina, aumentó el número de casos informados. Su incidencia es desconocida debido a que la afasia es interpretada como un trastorno del lenguaje o de origen psiquiátrico. La etiología es desconocida. Se han postulado diversas causas para su etiología, desde procesos infecciosos tipo encefalitis, pasando por toxoplasmosis, cisticercosis, tumores temporales y enfermedad desmielinizante hasta una predisposición genética. Recientemente se ha propuesto un origen inmunológico.

El síndrome de Landau-Kleffner tiene lugar entre los 18 meses y el período de adolescencia. El 75% de los casos se inicia entre la edad de 3 a 7 años, es más frecuente en varones que en niñas. El desarrollo psicomotor, incluido el lenguaje, es normal hasta el momento de iniciarse la enfermedad. La afasia usualmente es receptiva y está presente en todos los pacientes y constituye la primera manifestación clínica en un 50% de los casos. Puede ser de comienzo abrupta o progresiva, en días o semanas. La afasia puede presentar períodos de remisión o exacerbaciones relacionadas con las variaciones de la actividad paroxística epiléptica durante el sueño. La duración de la afasia es variable en los distintos casos informados. Si la afasia persiste por más de uno o dos años la recuperación lingüística completa es rara. El 70% de los pacientes presentan convulsiones que pueden ser parciales simples o complejas, tónico-clónicas generalizadas o ausencias atípicas. No se presentan convulsiones de carácter tónico. No se ha podido establecer una relación entre la frecuencia de las crisis convulsivas y la intensidad de la afasia, la cual puede ser muy grave aun en ausencia de convulsiones.

Las anomalías electroencefalográficas están presentes en todos los casos, con un ritmo de base normal. Las puntas y puntas ondas pueden ser focales, multifocales o difusas, generalmente localizadas en la región temporal o centrot temporal unilateral o bilateral. La mayoría de los focos son más frecuentes en el hemisferio cerebral izquierdo. Las descargas son

activadas por el sueño, pudiendo llegar al *status* eléctrico durante el sueño lento, si llega a ocupar más del 80% del registro eléctrico. Los cambios de conducta son extremadamente comunes en los pacientes con síndrome de Landau-Kleffner, éstos incluyen la hipercinesia, manifestaciones de rebeldía y agresividad. Los rasgos de autismo son muy frecuentes y pueden ser la manifestación predominante. Estos trastornos de conducta se han relacionado a la frustración provocada por las dificultades del lenguaje. La mejoría y desaparición de estos trastornos de conducta está relacionada con la mejoría de la afasia y concomitantemente de la actividad epiléptica en el electroencefalograma.

Para la realización del diagnóstico definitivo de la enfermedad, en el caso de un niño con una regresión del lenguaje o de aparente sordera, es de carácter obligatorio realizar un electroencefalograma que incluya un estudio prolongado del sueño. Los exámenes de potenciales evocados auditivos y la audiometría resultan normales en todos los pacientes, al igual que los estudios neurorradiológicos, como la TAC cerebral o la RMN cerebral, excepto en algunos casos en los que se informaron hallazgos no específicos, como cambios en la sustancia blanca o lesiones estructurales.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con las disfasias congénitas o adquiridas, con el autismo, con la afasia posconvulsiva, equivalente a la parálisis de Todd, con el síndrome de punta onda continua durante el sueño lento y con el síndrome de Rett.

El tratamiento del síndrome de Landau-Kleffner requiere la utilización de drogas antiepilépticas y terapia rehabilitadora del lenguaje. Los fármacos antiepilépticos son efectivos para el control de las crisis clínicas pero desafortunadamente son menos efectivos en la normalización del EEG. La carbamazepina y la vigabatrina pueden incrementar las anomalías eléctricas y no deben utilizarse. El efecto más favorable se ha obtenido con el clobazán, el cual logra eliminar los complejos punta onda y una mejoría en la comprensión del lenguaje y la expresión. El ácido valproico también ha sido útil en el manejo de los casos de síndrome de Landau-Kleffner. Actualmente, la ACTH o los esteroides son las drogas de elección porque producen mejoría no sólo en el EEG sino también clínica. Existe acuerdo en que el uso de la ACTH o de esteroides causa mejoría en el EEG y en el lenguaje. La desaparición de la actividad de los complejos punta onda durante el sueño lento predice la mejoría de la afasia y puede ser un buen índice de la eficacia del tratamiento efectuado.

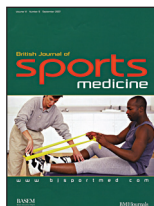
En los niños que no responden al tratamiento con epilepsia refractaria, debe considerarse la posibilidad de la cirugía, mediante la técnica de transección intracortical subplial múltiple, en el territorio donde predomina la actividad epiléptica. El tiempo óptimo para su realización es antes de los dos años del comienzo de la enfermedad para prevenir las secuelas neuropsicológicas. El pronóstico del síndrome de Landau-Kleffner depende de diversas variables: como la edad de aparición de los síntomas, el patrón del déficit del lenguaje, la frecuencia de las descargas epilépticas en las áreas del lenguaje, la duración de la epilepsia, y de la eficacia y tolerabilidad de las drogas antiepilépticas. Se consideran factores adversos a un buen pronóstico la aparición antes de los 4 años de edad, una afasia con un tiempo de duración mayor de un año y la persistencia de un *status* eléctrico durante el sueño lento.

El diagnóstico precoz, la administración del tratamiento adecuado que incluya el uso de ACTH y drogas antiepilépticas como el clobazán y el ácido valproico en un paciente afásico con alteraciones electroencefalográficas, permitirán una evolución favorable y la recuperación máxima de la enfermedad que posibilitarán una educación temprana y una mejor calidad de vida.

Avaliação isocinética dos movimentos de abdução e adução horizontal do ombro em tenistas juvenis de elite

G. C. Gracitelli

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil



Gracitelli describe su artículo editado en *British Journal of Sports Medicine* 40(6):513-517, Jun 2006.

La colección en papel de *British Journal of Sports Medicine* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005.

Indizada en Index Medicus (Medline), ISI Current Contents (Web of Science), Excerpta Medica (Embase) y SIIC Data Bases.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

São Paulo, Brasil (especial para SIIC)

O objetivo principal do nosso trabalho foi traçar (trazar) o perfil do desempenho muscular isocinético concêntrico em tenistas juvenis de elite com base na movimentação de adução e abdução (aducción y abducción) horizontal em analogia aos golpes de *drive* do esporte.

Depois de responderem (Luego de contestar) um questionário padronizado, foram avaliados 36 atletas juvenis (23 homens, 13 mulheres) com uma média de idade 14 anos (variando de 12 a 18). Para avaliação, foi utilizado

o dinamômetro isocinético Cybex 6000® (Ronkonkoma, NY), no qual (en que) o paciente desenvolveu séries concêntricas de 60 e 180 graus por segundo. As variáveis de performance muscular analisadas foram o pico de torque absoluto (PT), pico de torque em relação ao peso corporal (PT/BW), trabalho total absoluto (TW), endurance ratio (ER) de abdutores e adutores horizontais e razão de pico de torque entre abdutores e adutores horizontais de ombro (PT Ratio).

Os dados obtidos foram comparados quanto à relação entre membro dominante e não-dominante, entre abdutores e adutores horizontais e entre os diferentes grupos de atletas.

Nossos achados (*hallazgos*) demonstraram o membro dominante como mais forte (*fuerte*) que o não dominante ($p < 0.05$) - exceto (*excepto*) para ER e PT Ratio. Os abdutores se demonstraram em todas as variáveis mais fracos (*débiles*) que os adutores horizontais ($p < 0.05$). O tipo de backhand executado não influenciou nos valores das variáveis, ao contrário dos fatores sexo e idade. As exceções foram: a análise do ER, que se mostrou significativamente maior nos meninos (*niños varones*) somente nos movimentos de adução ($p = 0.023$); e o PT Ratio, que não teve efeito significativo da dominância. O tempo de treinamento (*entrenamiento*) no tênis influenciou significativamente as variáveis analisadas na forma absoluta (PT, TW), o que não foi observado na forma relativa ao peso corporal (PT/BW, TW/BW).

Beneficios de la nutrición enteral temprana en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal

Gabriel Ricardo Monti

Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Central de San Isidro



Monti describe su artículo editado en *Revista de la Asociación Médica Argentina* 120(2):36-40, Jun 2007.

La colección en papel de *Revista de la Asociación Médica Argentina* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2002.

Indizada en SIIC Data Bases.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

San Isidro, Argentina (especial para SIIC)

Los espectaculares avances científicos y tecnológicos ocurridos en los últimos años del recién concluido siglo XX han reinventado la práctica médica actual y, por consiguiente, modificado radicalmente los objetivos de la atención médica, los actores involucrados en la provisión de cuidados médicos al paciente y los escenarios en que ésta se desenvuelve. La intervención médico-quirúrgica se ha hecho cada vez más compleja y tecnológicamente demandante y, por consiguiente, más cara.

No obstante todas estas nuevas realidades, algo permanece inmutable en medio de este vertiginoso y volátil proceso: la desnutrición del paciente internado, como un importante predictor de éxito o fracaso terapéutico, sin importar la tecnología introducida ni la suma de personas involucradas. Muchos pacientes ingresan al hospital desnutridos. Sin embargo, la desnutrición también puede producirse durante el curso de la internación y, con frecuencia, se acentúa con la enfermedad e incluso con algunos tratamientos médicos. Debido a que los pacientes desnutridos están en alto riesgo para la aparición de complicaciones y mortalidad aumentada, la terapia nutricional debe ser una rutina y formar parte integral del tratamiento médico.

Hace más de 70 años se documentó por primera vez que la pérdida de peso preoperatoria se relacionaba con un elevado índice de morbimortalidad posoperatoria. En 1936, el doctor H. Studley había observado que el 67% de sus pacientes hospitalizados en espera de una cirugía programada de úlcera péptica habían perdido entre el 16% y el 43% de su peso, con un significativo aumento de la tasa de mortalidad.

Desde entonces, numerosas publicaciones aportaron pruebas adicionales de la asociación existente entre desnutrición y malos resultados de la intervención quirúrgica.

Dada la relación entre desnutrición y complicaciones posoperatorias, la valoración del estado nutricional no sólo da una idea de la salud nutricional de un paciente, sino que permite predecir el resultado final de la cirugía. Por consiguiente, si identificamos a los pacientes quirúrgicos que están desnutridos o presentan riesgo de desnutrición y les administramos apoyo nutricional, podemos reducir las complicaciones posoperatorias, el tiempo de hospitalización, los costos de la atención y, finalmente, la mortalidad. Los pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal tienen mayor riesgo de depleción nutricional debida a la ingesta inadecuada tanto preoperatoria como posoperatoria, estrés quirúrgico y aumento del gasto metabólico. Los pacientes adultos, previamente normales, perderán 4% a 8% de su peso habitual en las 2 a 3 semanas posteriores a una cirugía electiva y hasta el 20% en una cirugía mayor de urgencia, de no implementarse un adecuado apoyo nutricional. El estrés ocasionado por el trauma quirúrgico causa un aumento de la actividad simpática y la consecuente liberación de catecolaminas, responsables de glucogenólisis, vasoconstricción y taquicardia. Un estado hipermetabólico más prolongado se asocia con un importante equilibrio nitrogenado negativo. La tasa metabólica está aumentada en un 10% en el posoperatorio.

La depleción nutricional aumenta la permeabilidad intestinal, lo que posibilita la traslocación bacteriana, responsable de la respuesta inflamatoria sistémica, la sepsis y la insuficiencia orgánica múltiple.

Existen diferentes parámetros para evaluar el pronóstico nutricional en un paciente quirúrgico. Con la finalidad de valorar la depleción que se produce tanto por la simple inanición como aquella que sigue, en forma aguda, a una situación hipercatabólica son útiles: la desviación del peso habitual, los percentiles de la circunferencia muscular del brazo, la determinación de transferrina, albúmina y el cálculo del equilibrio nitrogenado.

La intervención nutricional temprana lleva a una mejoría en el estado nutricional que se asocia con mejores resultados clínicos y menor mortalidad. El tratamiento convencional luego de una cirugía gastrointestinal ha sido, históricamente, "nada por boca" con administración de soluciones por vía parenteral hasta la aparición de ruidos hidroaéreos. Sin embargo, hoy se sabe que el intestino recupera su motilidad en 6 a 8 horas después de la cirugía y esto le otorga una cierta capacidad absorptiva, aun en ausencia de una peristalsis normal. Esto permite iniciar la nutrición enteral dentro de las 12 horas de la cirugía, con el consiguiente monitoreo de las complicaciones gastrointestinales (náuseas, vómitos y distensión abdominal). La nutrición parenteral total perioperatoria no demostró reducir la mortalidad poso-

peratoria. Sólo se apoya su uso en individuos gravemente desnutridos, 7 a 10 días antes de la cirugía, si tienen contraindicado el uso del tracto gastrointestinal.

La nutrición enteral tiene beneficios fisiológicos y metabólicos. Los sustratos entregados por vía enteral son mejor utilizados por el intestino. Además, la nutrición enteral puede prevenir la "atrofia por desuso" de la mucosa intestinal, atenuar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundario al trauma quirúrgico, mantener la inmunocompetencia y preservar la flora intestinal normal, sin dejar de mencionar que disminuye en un 60% a 70% los costos en relación con la nutrición parenteral.

Ultimamente se ha puesto mucha atención en el potencial de algunos nutrientes específicos para influir en la respuesta metabólica a la en-

fermedad. La glutamina es un aminoácido condicionalmente esencial en estados catabólicos debido a que su gasto excede a la síntesis y los niveles bajos de glutamina se asocian con peor pronóstico. La glutamina desempeña un papel vital en el transporte de nitrógeno y la homeostasis ácido-base y es el principal combustible de enterocitos, linfocitos y fibroblastos. Además, está involucrada en el mecanismo antioxidante por regular la síntesis de glutatión. Por lo tanto, la adición de glutamina a la nutrición luego de una cirugía gastrointestinal se acompaña de una mejoría en el equilibrio nitrogenado y en el mantenimiento de la permeabilidad intestinal.

Se encuentran en marcha estudios con otros inmunonutrientes como arginina y ácidos grasos omega 3 en pacientes sometidos a cirugía, que aun no han sido publicados.

El ácido úrico es un marcador pronóstico en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda

Domingo A. Pascual Figal

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España



Pascual Figal describe su artículo editado en *European Journal of Heart Failure* 9(5):518-524, May 2007. La colección en papel de *European Journal of Heart Failure* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005. Indizada en Current Contents/Clinical Medicine, Embase, Medline, Scopus y **SIIC Data Bases**.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselechtm.php

Murcia, España (especial para SIIC)

El trabajo que publicamos recientemente en *European Journal of Heart Failure* evaluó el papel del ácido úrico en el pronóstico a largo plazo de la insuficiencia cardíaca aguda. Esta población es especial interés por su elevada prevalencia y repercusión asistencial, así como por su mal pronóstico tras el alta, en términos tanto de mortalidad como de nuevas hospitalizaciones. Los resultados obtenidos muestran que en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda, la presencia de hiperuricemia al alta identifica a los pacientes con un mayor riesgo a largo plazo de muerte o de nueva hospitalización, con carácter independiente respecto de su estado funcional, la función cardíaca y la función renal.

Estos hallazgos incrementan el conocimiento sobre el valor del ácido úrico en la insuficiencia cardíaca y sugieren la utilidad de la medida de sus niveles en la estratificación de riesgo de estos pacientes, así como la necesidad de que nuevos estudios avancen en el conocimiento de los mecanismos patogénicos y en el posible beneficio de la administración de fármacos inhibidores de la enzima xantina oxidasa. Además, el ácido úrico es un biomarcador sencillo y cuya determinación se realiza de rutina en los laboratorios clínicos, lo que incrementa su relevancia para la práctica clínica. El artículo se acompaña además de un interesante editorial que analiza los hallazgos de nuestro trabajo a la luz de otros estudios y de los posibles mecanismos explicativos.

El trabajo incluyó 212 pacientes consecutivos que fueron hospitalizados en un servicio de cardiología por insuficiencia cardíaca aguda con disfunción ventricular sistólica (fracción de eyección ventricular izquierda menor del 40%). Los niveles de ácido úrico se midieron la misma mañana del alta hospitalaria, por el método de la uricasa-peroxidasa. Más de la mitad de los pacientes (60%) presentaban niveles de ácido úrico en rango de hiperuricemia tras el ajuste por sexo (> 7 mg/dl en varones y > 6 mg/dl en mujeres). La presencia de hiperuricemia se asoció de forma significativa con mayor riesgo cardiovascular, mayor deterioro clínico y peor función renal.

Los pacientes fueron seguidos a largo plazo, con una mediana de seguimiento de 2 años, y los eventos estudiados fueron mortalidad (23%) y nuevas hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (32%). Los niveles de ácido úrico fueron significativamente mayores en los pacientes que tuvieron eventos adversos y la presencia de hiperuricemia se asoció con un mayor riesgo de muerte, de nuevas hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca así como de muerte o nueva hospitalización. En el análisis por cuartiles mediante curvas de Kaplan-Meier, la supervivencia acumulada sin eventos adversos fue significativamente menor en los pacientes con niveles de ácido úrico en los dos cuartiles superiores frente a los dos cuartiles inferiores. Además, es destacable que dicho valor pronóstico tuvo carácter independiente y se mantuvo en el análisis multivariado tras el ajuste por el resto de las variables

clínicas y posibles factores de confusión, como la edad, sexo, función renal, clase NYHA, fracción de eyección ventricular izquierda y el tratamiento farmacológico.

Estos hallazgos incrementan el conocimiento sobre el valor pronóstico del ácido úrico. En pacientes estables con insuficiencia cardíaca crónica, el ácido úrico ha sido identificado como un factor metabólico asociado a un mayor riesgo de muerte a largo plazo e independiente de otras variables funcionales y hemodinámicas. Frente a los trabajos previos, nuestro estudio extiende dicho valor pronóstico a una población hospitalaria no seleccionada, afectada por insuficiencia cardíaca aguda y acorde con la práctica clínica actual. Además, en nuestro trabajo el ácido úrico fue predictor tanto de muerte como de nuevas hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca descompensada, aspecto este último no evaluado hasta ahora y con importante repercusión asistencial.

Aunque el estudio no analizó los posibles mecanismos implicados, sus hallazgos hacen necesario ahondar en dicha investigación. De hecho, aunque se ha reconocido una relación entre ácido úrico y enfermedad cardiovascular durante casi un siglo, el papel preciso del ácido úrico en la fisiopatología cardiovascular continúa sin estar aclarado. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la hiperuricemia es un hallazgo frecuente (60% en nuestra población), si bien hasta ahora no se le ha atribuido un papel activo en su progresión. El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas, a través de la acción de la enzima xantina oxidasa. Se ha sugerido que la hiperuricemia refleja un incremento en la actividad de esta enzima en pacientes con insuficiencia cardíaca. La reacción catalizada por esta enzima es una importante fuente de radicales libres de oxígeno y resulta en un incremento del estrés oxidativo, con deterioro del sistema del óxido nítrico. Las células endoteliales en la circulación periférica y el corazón son los sitios predominantes de producción. Esto podría desempeñar un papel en el deterioro de la función endotelial periférica y también en la disfunción miocárdica que caracteriza a los pacientes con insuficiencia cardíaca, convirtiéndose en un mecanismo favorecedor de su progresión a través del incremento de citoquinas inflamatorias, apoptosis celular, disfunción endotelial y deterioro del metabolismo energético del miocito. Por otro lado, la hiperuricemia reúne información pronóstica proveniente del deterioro de otros múltiples sistemas implicados en la progresión del cuadro de insuficiencia cardíaca; de ahí su asociación con el empeoramiento de la clase funcional y de la función renal, como muestra nuestro trabajo.

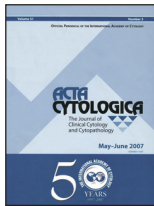
Nuestros resultados hacen más necesario aclarar el papel que la inhibición de la xantina oxidasa puede tener en la progresión de la insuficiencia cardíaca. Una buena forma de comprobar que un factor es patogénicamente importante consiste en demostrar que su corrección redunda en un beneficio clínico. Así, una prometedora estrategia de tratamiento en la insuficiencia cardíaca es la inhibición de la enzima xantina oxidasa con alopurinol u oxipurinol. Hay evidencia de que su inhibición conlleva una mejoría de la función endotelial y puede prevenir el daño miocárdico provocado por la producción de radicales libres, lo que redundará en una mejora de la capacidad vasodilatadora periférica y de la contractilidad miocárdica en modelos animales y en pacientes tras un infarto agudo de miocardio.

Por lo tanto, nuestro estudio aporta nuevos conocimientos sobre el valor pronóstico del ácido úrico en la insuficiencia cardíaca, sugiere la necesidad de usar los niveles de ácido úrico en la estratificación de riesgo de pacientes con insuficiencia cardíaca, y de que nuevos estudios avancen en los conocimientos de su fisiopatología y del posible beneficio de los fármacos inhibidores de la enzima xantina oxidasa.

Utilidad de la biopsia por aspiración con aguja fina en el diagnóstico de enfermedades infecciosas

Oralia Barboza Quintana

Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México



Barboza Quintana describe su artículo editado en *Acta Cytologica* 51(3):424-428, May 2007. La colección en papel de *Acta Cytologica* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada en *SIIC Data Bases*.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

Monterrey, México (especial para SIIC)

La utilidad de la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), específicamente en piel, ha sido documentada principalmente en caso de lesiones malignas y tumores de anexos.¹ En el caso de la efectividad de la BAAF en las micosis se informó una exactitud del 80%, incluyendo micosis superficiales y profundas.³ Los hongos diagnosticados en este estudio fueron: *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, Mucorales, *Candida* spp., *Phialophora parasitica*, *Sporothrix schenckii* y *Cladosporium* spp. Las dermatofitosis son micosis cutáneas casi exclusivamente superficiales, endémicas en Latinoamérica y constituyen un problema de salud en todo el mundo,²⁰ comprenden del 70% al 80% de todas las micosis y ocupan el 5% de la consulta dermatológica.²¹

En las últimas dos décadas aumentó el número de casos por dermatofitos que causan infecciones más serias e invasivas, tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunocomprometidos.²² Estas presentaciones clínicas son el granuloma dermatofítico (granuloma de Wilson-Majocchi yseudomicetoma) y la enfermedad de Hadida.²³⁻²⁸

Todos los casos comunicados de dermatofitosis invasiva han sido diagnosticados por los medios habituales de KOH, cultivo y biopsia; sin embargo, a continuación comunicamos el caso de un pseudomicetoma causado por *Microsporum canis*, cuyo diagnóstico fue hecho por BAAF; en una búsqueda razonable de la literatura no ha sido informado otro caso por este método en seres humanos, sólo se ha descrito en un gato persa.²⁹

Presentación del caso

Paciente masculino de 17 años de edad, con 8 años de evolución con tiña capitis resistente al tratamiento convencional, 2 meses antes de la consulta describe crecimiento lento de tumores subcutáneos en la región occipital y base del cuello, se practicó KOH de la tiña, cultivo y además se aspiró la lesión de la base del cuello, luego del diagnóstico citológico se practicó biopsia incisional.

No se encontraron en este paciente alteraciones en las pruebas inmunológicas.

Hallazgos citológicos. Los extendidos mostraron un fondo sumamente inflamatorio con abundantes polimorfonucleares y detritus celulares entre los que se observaron abundantes hifas septadas y cuerpos redondos vacíos, de 0.5 a 1 micra de diámetro, rodeados por un halo (artrosporas). También

se identificaron macrófagos, células gigantes multinucleadas y material proteináceo.

Hallazgos histopatológicos. En la queratina y folículos pilosos se encontraron hifas y artroconídeas. En la dermis y el tejido celular subcutáneo se identificaron numerosos granulomas con células gigantes multinucleadas que contenían abundantes hifas delgadas, tabicadas y ramificadas o como raquetas septadas (macroconídeas) que miden de 50-100 µm de largo por 10 a 20 µm de ancho y tienen forma de huso. Entremezcladas había esporas bulosas, vacías y piriformes de 3-5 µm (microconídeas) embebidas en un material amorfo, eosinófilo, PAS positivo semejante al fenómeno de Splendore-Hoeppli, imagen que recuerda mucho a los micetomas verdaderos.

Discusión

Los dermatofitos son conocidos desde la antigüedad, se tiene conocimiento de que los romanos crearon el término tinea, que significa "apolillado", llamado así en el siglo V por Cassius refiriéndose a la tiña de la cabeza.³⁰ Los dermatofitos son hongos, parásitos de la queratina, el pelo y las uñas y que están integrados por tres géneros que son: *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*.

Los dermatofitos son una de las 10 primeras causas de consulta dermatológica; tanto su ecología como su epidemiología han cambiado en los últimos 20 años, probablemente a causa de la constante migración de la población y los hábitos higiénicos.^{34,46}

En particular, la tiña capitis constituye un problema de salud en el mundo, por su alta frecuencia y fácil transmisión.⁴⁷ Los agentes causales más frecuentes son *Trichophyton tonsurans* y *Microsporum canis*, su distribución es mundial.^{33,46,48} Las formas inflamatorias, como los granulomas dermatofíticos o el pseudomicetoma, se han informado principalmente en pacientes inmunosuprimidos. Los dermatofitos afectan la capa córnea y generalmente no invaden las capas subyacentes debido a que el sistema inmune utiliza varios mecanismos para eliminar el hongo, como la inmunidad mediada por células T y otros mecanismos no específicos. Sin embargo, en pacientes con defectos de la inmunidad localizados o sistémicos puede tener lugar el desarrollo de lesiones invasivas.²⁴

En el pseudomicetoma los hongos se organizan en agregados laxos o compactos de tamaño variable que recuerdan granos de eumicetos que se encuentran embebidos en una sustancia amorfa PAS+, semejante al material "Splendore-Hoeppli", el aspecto microscópico no se relaciona con el dermatofito que lo causa, sin embargo la mayoría de los casos informados fueron causados por *Microsporum canis*.⁴³⁻⁴⁵

A diferencia del ser humano, en los gatos persas esta lesión es muy común y es probable que exista un factor hereditario para su desarrollo.²⁹

La importancia del caso clínico que se presenta es principalmente por el desarrollo de un pseudomicetoma en un niño inmunocompetente causado por *M. canis*, además de ser el primer caso de pseudomicetoma en un ser humano en él se establece el diagnóstico mediante una biopsia por aspiración con aguja fina.

La disfunción del sistema dopaminérgico es en gran medida causa de trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia

Jaime M. Monti

Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay



Monti describe su artículo editado en *Sleep Medicine Reviews* 11(2):113-133, Abr 2007. La colección en papel de *Sleep Medicine Reviews* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005. Indizada en Biosis, Embase, Excerpta Medica, ISI Neuroscience Citation Index, Medline, Research Alert, Scisearch, Scopus y *SIIC Data Bases*.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

Montevideo, Uruguay (especial para SIIC)

La dopamina fue reconocida como un neurotransmisor integrante del grupo de las catecolaminas al final de la década de los '50. Desde un inicio la

dopamina fue vinculada con la actividad motora, la integración de los sistemas sensorial y motor y la motivación. Poco tiempo después se observó que la alteración del sistema dopaminérgico se relacionaba con la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia. En este sentido, los fármacos utilizados en la actualidad para el tratamiento de dichas afecciones incrementan y disminuyen, respectivamente, la función dopaminérgica a nivel del sistema nervioso central.

Más recientemente se observó que la dopamina tenía también una función en la regulación del sueño y la vigilia. Técnicas vinculadas con la genética, la electrofisiología y la neurofarmacología permitieron incrementar nuestro conocimiento sobre el papel de dicho neurotransmisor en la regulación de esos estados conductuales.

La dopamina actúa sobre receptores ubicados en la membrana neuronal, denominados D1, D2, D3, D4 y D5. Hasta el momento, la gran mayoría de los estudios dirigidos a descifrar el papel de la dopamina en la regulación

del ciclo sueño-vigilia estaban dirigidos hacia los receptores D1, D2 y D3. Es importante señalar que el receptor D2 se encuentra ubicado tanto a nivel presináptico (autorreceptor) como postsináptico.

Las neuronas dopaminérgicas vinculadas con la regulación del sueño y la vigilia se encuentran ubicadas en una estructura del sistema nervioso central denominada mesencéfalo. A nivel del mesencéfalo se localizan en el área tegmental ventral y la sustancia negra. Dichas neuronas dopaminérgicas tienen contactos sinápticos con neuronas que sintetizan serotonina, noradrenalina, acetilcolina, histamina, orexina, glutamato y ácido gamma-aminobutírico. Todos estos neurotransmisores intervienen también en la regulación del sueño y la vigilia e influyen en forma significativa sobre la actividad de las células dopaminérgicas.

La evidencia obtenida utilizando técnicas genéticas que permiten la lesión selectiva de cada uno de los receptores dopaminérgicos, tiende a afirmar que la activación de los receptores D1 y D2 ubicados a nivel postsináptico facilita la aparición del alerta conductual. En cambio, la activación del receptor D3 da lugar al efecto opuesto. La influencia de los receptores D4 y D5 no ha sido aún caracterizada.

La administración sistémica de un fármaco agonista del receptor D1 (A68930; SCH38393) provoca la desincronización del electroencefalograma junto a un aumento de la vigilia y una disminución del sueño con ondas lentas (ortodoxo) y del sueño REM (con ensueños). Por el contrario, la inyección de un fármaco antagonista del receptor D1 (SCH23390) tiende a producir sedación y reducción de la vigilia, mientras que el sueño con ondas lentas y el sueño REM se ven incrementados.

La inyección sistémica de fármacos agonistas del receptor D2 (bromocriptina, pergolida, quinpirole) da lugar a efectos bifásicos. Dosis relativamente pequeñas del agonista reducen la vigilia y aumentan el sueño con ondas lentas y el sueño REM, mientras que dosis elevadas inducen efectos opuestos. El efecto negativo sobre la vigilia se vincula con la activación selectiva del receptor presináptico, lo que lleva a la disminución de la liberación de dopamina. Por otro lado, el aumento de la vigilia se relaciona con la activación del receptor postsináptico. Los antagonistas del receptor D2 (clorpromazina, haloperidol, YM-09151-2) incrementan el sueño no REM y reducen la vigilia.

La administración de una dosis pequeña de un fármaco con efectos agonistas sobre el receptor D3 (pramipexol) induce sueño y somnolencia en animales de laboratorio y el hombre.

Las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral y de la sustancia negra no modifican su frecuencia de descarga a lo largo del ciclo sueño-vigilia. Se propuso que dichas neuronas modifican su patrón temporal de descarga. Durante la vigilia se produce un incremento de la descarga en trenes de las células dopaminérgicas y de la liberación de dopamina en el área tegmental ventral y otras estructuras del sistema nervioso central. Recientemente se pudo comprobar que la descarga en trenes de estas neuronas aumenta también durante el sueño REM. Este cambio en el patrón temporal de descarga de dichas células podría depender de la influencia de otras estructuras neuroanatómicas vinculadas también con la regulación del sueño y de la vigilia, que se encuentran en el tronco encefálico y el hipotálamo.

El sueño nocturno está frecuentemente alterado en pacientes con enfermedad de Parkinson. Varios factores comprometen el sueño en estos casos, como la bradicinesia, la rigidez, la apnea obstructiva del sueño y los movimientos periódicos de los miembros. La levodopa, los agonistas dopaminérgicos y la medicación anticolinérgica pueden indirectamente mejorar o agravar el sueño. La somnolencia diurna excesiva es también un problema común en la enfermedad de Parkinson. Se ha propuesto que podría estar vinculada al estado de deficiencia dopaminérgica en el cerebro como resultado de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas y la pérdida de su efecto facilitador sobre estructuras neurales relevantes para la promoción de la vigilia.

El insomnio es un síntoma frecuente en la esquizofrenia, aunque en la gran mayoría de los casos no es el síntoma predominante. En estos pacientes se observa dificultad para iniciar y mantener el sueño. La mayoría de los estudios indican que la etapa 4 del sueño no REM y la latencia para el comienzo del sueño REM están disminuidos. El insomnio en la esquizofrenia estaría vinculado en parte a la hiperactividad del sistema dopaminérgico. Los fármacos antipsicóticos utilizados para el tratamiento de la esquizofrenia tienden a incrementar la duración del sueño no REM y a reducir la latencia para el comienzo del sueño.

Actividad terapéutica de la grelina en un modelo experimental de colitis

Mario Delgado

Instituto de Parasitología y Biomedicina, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Armilla, España



Delgado describe su artículo editado en *Gastroenterology* 130(6):1707-1720, May 2006.

La colección en papel de *Gastroenterology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Biological Abstracts, CABS, Chemical Abstracts, Current Contents, Excerpta Medica, Index Medicus, ISI, Nutrition Abstracts, Science Citation Index y SIIC Data Bases.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtml.php

promueve una activación exagerada de macrófagos y neutrófilos y una producción descontrolada de mediadores inflamatorios, que origina finalmente la destrucción del colon.⁹ Actualmente, las terapias que se utilizan para el tratamiento de la enfermedad de Crohn se basan en agentes inmunosupresores que son inespecíficos, poco efectivos y suelen tener bastantes efectos secundarios, por lo que finalmente se suele recurrir a la resección quirúrgica.⁸ Esto justifica la necesidad de encontrar nuevas terapias que sean capaces de modular específicamente ambos componentes de la enfermedad, el inflamatorio y el autoinmune.

Por lo tanto, y de acuerdo con su recién descrito perfil antiinflamatorio, el objetivo de este trabajo fue ensayar el potencial efecto terapéutico de la grelina en un modelo murino de enfermedad de Crohn e investigar los mecanismos inmunológicos implicados en dicha acción.

La enfermedad de Crohn se indujo experimentalmente mediante la administración intrarrectal del ácido sulfónico trinitrobenzeno (TNBS), que es el modelo animal que mejor imita las características clínicas, patológicas e inmunes de la enfermedad en humanos.¹⁰ Tras la administración de TNBS se inyectaron diferentes dosis del péptido. El seguimiento de la enfermedad se realizó evaluando en distintos tiempos los signos clínicos (determinación de la pérdida de peso, diarrea, histopatología) y los mecanismos implicados (citoquinas/quimioquinas inflamatorias, respuesta inmune tipo-Th1 y factores reguladores).

La administración de grelina 12 horas después de la inducción de colitis, disminuyó de forma significativa los signos clínicos e histopatológicos asociados con la enfermedad, evitando la pérdida de peso corporal, la diarrea y la inflamación del colon, lo que se tradujo en un aumento de la supervivencia. El tratamiento con grelina fue efectivo incluso cuando se administró 6 días después del inicio de la enfermedad, mostrando el efecto terapéutico del péptido en la enfermedad una vez establecida. Además, una única administración de grelina indujo resistencia a la enfermedad al administrar por segunda vez TNBS, mostrando que la administración de este péptido era capaz de prevenir posibles brotes recurrentes de la enfermedad. El efecto de la grelina no fue exclusivo del modelo de TNBS, ya que resultados similares de protección de la enfermedad y reducción de los síntomas clínicos se

Armilla, España (especial para SIIC)

La grelina es un péptido de 28 aminoácidos recientemente descubierto producido principalmente por células del sistema nervioso central y del estómago y que inicialmente se identificó como un factor circulante orexigénico, implicado en el control de la secreción de la hormona del crecimiento y en el equilibrio energético.¹⁻³

Desde hace poco se conoce que tanto la grelina como sus receptores se expresan en células del sistema inmune,⁴ lo que sugirió que este péptido podría desempeñar algún papel en dicho sistema. Esto se confirmó al observar que la grelina protegía de distintas condiciones patológicas caracterizadas por una respuesta inflamatoria exacerbada (endotoxemia, pancreatitis, caquexia cardíaca) al disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas por monocitos activados y células endoteliales.⁴⁻⁶

Las enfermedades inflamatorias intestinales forman una familia de enfermedades crónicas, recurrentes, de etiología desconocida, causantes de graves daños tisulares, en las que se sugiere que el sistema inmune de la mucosa falla en el control de la respuesta a antígenos endógenos.^{7,8} Las manifestaciones clínicas más importantes tienen lugar a través de dos fenotipos principales: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Esta última se caracteriza por una disfunción de los linfocitos Th1 de la mucosa, lo que

observaron cuando se utilizó el modelo de colitis inducido por dextrano sulfato sodio (DSS).

El efecto terapéutico de la grelina se asoció a una inhibición de la respuesta inflamatoria mediante la regulación de un amplio abanico de mediadores inflamatorios tanto a nivel sistémico como local. Así, en las muestras de colon de ratones tratados con grelina se observó una reducción en la producción de varias citoquinas proinflamatorias y quimioquinas, así como una disminución de la infiltración transmural de neutrófilos, macrófagos y células T CD4, lo que redujo la inflamación del tejido y la destrucción de la mucosa. Experimentos siguientes mostraron que la disminución en la producción de factores inflamatorios no era el resultado del menor número de células inflamatorias infiltrantes sino que existía un efecto supresor directo por parte de la grelina sobre la producción de mediadores inflamatorios por células mononucleares de la lámina propia colónica.

El efecto antiinflamatorio de la grelina estuvo acompañado por una reducción en la respuesta Th1 inducida por TNBS tanto en la lamina propia como en los nódulos linfáticos drenantes a la zona. De esta manera, las células T CD4 aisladas de ratones tratados con el péptido produjeron menos IFN-gamma que las células T de los animales sin tratar. Por otro lado, el tratamiento con grelina aumentó la producción de las citoquinas reguladoras IL-10 y TGF-beta en células de lámina propia y ganglios mesentéricos aislados de los animales tratados.

Puesto que la menor producción de IFN-gamma podría deberse a la inhibición de su secreción o a la inhibición de la diferenciación hacia Th1, y el aumento de IL-10 podría deberse a macrófagos y células T CD4, determinamos en la población de células T CD4 de lámina propia y ganglios mesentéricos el efecto de la administración de grelina. Observamos que el tratamiento con grelina disminuía significativamente el número de células Th1 productoras de IL-2/IFN-gamma y aumentaba el número de células CD4 secretoras de IL-10, lo que se correlacionó con un aumento en el porcentaje de células CD4+CD25+Foxp3+ de tipo regulador en ganglios mesentéricos de animales tratados con grelina. Estos resultados indicaban que la administración *in vivo* de grelina regulaba la generación/diferenciación de células Th1 autorreactivas y de células T reguladoras productoras de IL-10/TGF-beta, que podrían contribuir al efecto terapéutico de la grelina en la evolución de esta enfermedad.

En conclusión, estos datos muestran nuevas acciones antiinflamatorias de la grelina en el tracto gastrointestinal, al desactivar la respuesta inflamatoria intestinal y restablecer la tolerancia inmune de la mucosa a varios niveles. Consecuentemente, la administración de este péptido con un perfil inmunomodulador representa una nueva aproximación terapéutica para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y potencialmente para otras enfermedades inflamatorias mediadas por una respuesta inmune Th1, como la artritis reumatoidea y la esclerosis múltiple.

Diseción traumática de ambas arterias carótidas en una mujer joven

Pablo Scarlato

Clinica Privada Vélez Sarsfield, Córdoba, Argentina



Scarlato describe su artículo editado en *Revista del CONAREC* 23(90):182-184 Jul, 2007. La colección en papel de *Revista del CONAREC* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada en *SIIC Data Bases*.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselechtm.php

Córdoba, Argentina (especial para SIIC)

La diseción carotídea espontánea es una patología infrecuente, cuya incidencia se estima en 2.6 por 100 000 habitantes.¹ No existe diferencia en la incidencia según el sexo. Es causa importante de accidentes cerebrovasculares en personas jóvenes.² Aún no se conocen datos en la literatura de la incidencia en la diseción traumática. En ella, se produce un desgarramiento en la capa íntima en la pared del vaso, que permite que la sangre pase a alta presión desde la luz hacia su pared, destruya la capa media y separe la íntima de la adventicia en un trayecto y distancia variables.

Los segmentos extracraneales de las arterias carótidas son más vulnerables que los intracraneales para que se produzca una diseción. Esta diferencia se podría explicar puesto que los primeros están expuestos a mayor movilidad y están en contacto con estructuras óseas como la columna cervical.^{3,4}

Por otra parte, se piensa que una gran parte de estos pacientes podrían padecer algún defecto genético de la estructura de la pared arterial aunque no se lo logra diagnosticar en la mayoría de los casos.⁵

La presentación clínica suele diferir según los pacientes, pero en líneas generales éstos suelen ser oligosintomáticos o, en ocasiones, asintomáticos. Entre los síntomas más comunes pueden referir dolor cervical o facial, Síndrome de Horner, trastornos isquémicos persistentes o transitorios retinianos o cerebrales.⁶

Presentación del caso

Paciente de 28 años de edad, de sexo femenino, sin antecedentes personales patológicos conocidos, que ingresa derivada desde la ciudad de Río Tercero a nuestra institución con diagnóstico presuntivo de traumatismo craneoencefálico (TCE) más diseción de arteria carótida izquierda con compromiso isquémico cerebral. Seis días antes del ingreso, la paciente sufre una agresión física con TCE, sin pérdida de conocimiento. Setenta y dos horas posteriores al traumatismo, la paciente presentó paresia braquial leve, visión borrosa derecha y afasia de expresión. Consulta en institución de origen donde se le realizó resonancia magnética de cerebro; la cual reveló: "lesión espontánea hiperintensa en T2 y *flair* de la sustancia blanca periventricular derecha que podría corresponder a lesión por daño axonal. Además se observa lesión espontánea hiperintensa en T2 y *flair* predominantemente cortical que involucra la circunvolución subfrontal superior izquierda, compatible con lesión vascular isquémica en evolución". Además se realizó eco Doppler de vasos del cuello, que mostró: "arteria

carótida interna izquierda con presencia de material ecogénico en su luz y baja velocidad, sugestiva de oclusión arterial".

Al ingreso la paciente se presenta lúcida, con leve paresia braquial derecha, disfasia de expresión, sin otra alteración neurológica y con signos vitales dentro de los parámetros normales. Además presentaba al examen físico soplo carotídeo izquierdo. El análisis de laboratorio, el electrocardiograma y la radiografía de tórax no presentaban alteraciones. Se decidió realizar nueva resonancia magnética que no mostró ningún cambio respecto de la que se había hecho previamente en lugar de origen. Posteriormente, se procedió a realizar arteriografía selectiva de vasos del cuello e intracraneal, en la cual se determinó: "estenosis grave de carótida interna derecha con imagen sugestiva de diseción, al final de la cual se visualiza dilatación pseudoaneurismática; obstrucción completa de carótida interna izquierda con imagen sugestiva de diseción y llenado de territorio carotídeo izquierdo intracraneal por vía comunicante anterior y posterior".

Con los hallazgos descritos, junto a la persistencia de los síntomas, en junta médica se decidió angioplastia carotídea con colocación de *carotid wall stent* de 7.0 x 40 mm, el cual fue desplegado en arteria carótida interna derecha, sin registrarse complicaciones. El resultado final fue bueno; la arteria quedó permeable, con leve estenosis residual y la oclusión prácticamente total del pseudoaneurisma previamente visualizado.

La paciente tuvo buena evolución clínica, con mejoría progresiva de la sintomatología neurológica, hasta la restitución total del foco motor con el correr de las horas. Se realizó eco Doppler de vasos del cuello para control; en el cual se pudo observar: "oclusión total de arteria carótida interna izquierda, *stent* en carótida interna derecha con flujo normal".

Recibió el alta sanatorial con heparina de bajo peso molecular, 40 mg cada 12 horas, SC, y clopidogrel 75 mg por día.

La paciente evoluciona en los seis meses siguientes en forma asintomática. Se decide realizar tomografía axial computarizada multicortes para controlar el flujo carotídeo derecho y la permeabilidad del *stent*, sin encontrar alteraciones.

Discusión

Con el advenimiento de las nuevas técnicas de imágenes no invasivas, el diagnóstico es posible aun en pacientes oligosintomáticos.⁷ Aunque el eco Doppler de vasos del cuello puede ser muy útil para el diagnóstico y seguimiento, la angiografía convencional demostró ser el *gold standard*.⁸

La evolución clínica está relacionada con la extensión del daño cerebral, predominantemente microembólico, y la circulación colateral. La mortalidad de estos pacientes es baja, cercana al 5% y alrededor del 75% de los pacientes sintomáticos presentan mejoría del foco neurológico.^{9,10}

La evolución de la diseción también suele ser favorable ya que por métodos de imágenes se pudo constatar que aproximadamente el 90% se resuelve espontáneamente, puesto que 2/3 se recanaliza y en el 1/3 restante el aneurisma reduce su tamaño.¹¹

Con respecto al tratamiento, la medida más aceptada para la prevención de complicaciones tromboembólicas sería el inicio de anticoagulación con heparina endovenosa y posteriormente con anticumarínicos orales como acenocumarol o warfarina. El objetivo es lograr que el Rango Internacional

Normalizado (RIN) se halle entre valores de 2.0 y 3.0 por 3 a 6 meses. Sin embargo, los pacientes asintomáticos podrían evitar la anticoagulación y recibir tratamiento antiplaquetario. No está avalada por estudios aleatorizados la terapéutica con antitrombóticos.¹²

Como se describió anteriormente, la mayoría de las disecciones carotídeas se resuelven espontáneamente. Además del tratamiento médico existen dos grandes opciones en la terapéutica: el tratamiento quirúrgico y el endovascular. Ambos podrían estar reservados para pacientes en quienes

persisten los síntomas a pesar de encontrarse en adecuado rango de anticoagulación. El primero consiste en ligar la arteria asociada a un *bypass*. Los resultados no son óptimos puesto que aún presentan alta tasa de morbilidad.^{13,14} El tratamiento endovascular consiste en angioplastia con balón y luego proceder a realizar implante de un *stent*. Este último, presentaría menos riesgos y se asociaría a menor índice de complicaciones. Sin embargo, se desconocen aún los resultados a largo plazo de esta última opción terapéutica.^{15,16}

Resultados de un programa de cirugía urológica sin internación

Alvaro Páez

Servicio de Urología, Hospital de Fuenlabrada, Madrid, España



Páez describe su artículo editado en *International Brazilian Journal of Urology* 33(3):330-338 May, 2007. La colección en papel de *International Brazilian Journal of Urology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada en SIIC Data Bases.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselechnm.php

Madrid, España (especial para SIIC)

En la actualidad, la cirugía ambulatoria representa más de la mitad de las intervenciones en Estados Unidos. Teniendo presente la creciente implementación de los procedimientos de cirugía mínimamente invasiva y el número de patologías subsidiarias de tratamiento ambulatorio, el volumen de pacientes que serán incluidos en programas de cirugía sin ingreso aumentará en el futuro próximo.

En nuestra institución se llevan a la práctica de modo rutinario más de 20 procedimientos quirúrgicos urológicos diferentes sin necesidad de ingreso; la cirugía ambulatoria (mayor y menor) representa más del 80% de la actividad quirúrgica. El presente estudio persigue identificar rasgos clínicos que permitan anticipar complicaciones posoperatorias durante los primeros 30 días tras la cirugía urológica ambulatoria.

Para este estudio se controló la evolución posoperatoria de todos los pacientes sometidos a cirugía urológica ambulatoria a lo largo de un período de 16 meses en un único centro público. Todos los niños menores de 11 años fueron operados bajo anestesia general. La técnica de anestesia de elección en adultos sometidos a intervenciones mayores fue la anestesia general intravenosa con propofol y remifentanilo. La anestesia regional se llevó a cabo en sedestación y vía intratecal mediante agujas de pequeño calibre (25-27) y punta de lápiz, utilizando un promedio de 1.5 mg de bupivacaína hiperbárica por cada dermatoma. Para los procedimientos transuretrales se añadió fentanilo (20 mcg).

Para este estudio se obtuvieron los principales datos clínicos (edad, sexo, tipo de cirugía y tipo de anestesia) a partir de la historia clínica electrónica (HCE). Para el análisis matemático, los 24 tipos diferentes de intervenciones quirúrgicas fueron agrupados en cuatro grandes categorías (escroto-testicular, peniana, vesical y ureteroscopia). Para establecer la complejidad clínica de cada intervención se utilizó el peso relativo de los grupos relacionados por el diagnóstico (GRD). Aunque el peso relativo del GRD es un índice menos intuitivo que el tipo de cirugía, permite una aproximación más precisa a las características de los pacientes dado que el escenario clínico se evalúa de manera más general.

La evolución posoperatoria representó la variable principal; para el análisis se consideraron los posoperatorios como no complicados (alta según lo previsto, y ausencia de visitas al Servicio de Urgencias o a las Consultas Externas del Hospital) o complicados (imposibilidad para el alta, visitas no previstas o ambas).

Una vez identificados en la HCE los casos complicados en los primeros 30 días, se registraron las razones para el retraso del alta o para las visitas no previstas (retención urinaria aguda, dolor no controlable con los protocolos de analgesia, fiebre, hematuria o sangrado local, perforación vesical, e infección local o dehiscencia de la herida).

Para identificar pacientes más expuestos a sufrir complicaciones posoperatorias se llevaron a cabo comparaciones univariadas entre los rasgos clínicos y la evolución posoperatoria (complicada o no complicada). Se calcularon los riesgos relativos (RR) ajustados para cada factor pronóstico utilizando como factor de referencia la categoría con el menor riesgo.

Para valorar el efecto de cada variable en presencia del resto de covariables, se utilizaron modelos de regresión logística. Adicionalmente, se registraron

todos los ingresos hospitalarios. Dado el número limitado de ingresos no fue posible un tratamiento matemático de este indicador.

Este análisis tuvo lugar sobre 1 189 procedimientos ambulatorios (95.1% hombres, 4.9% mujeres). Los procedimientos sobre el testículo y el escroto representaron el 55.3% (657/1 189) del total de intervenciones, mientras que la cirugía peniana supuso el 35.1% (417/1 189) de todas las operaciones ambulatorias; la ureteroscopia y la cirugía vesical representaron el 5.1% (61/1 189) y el 4.5% (54/1 189) de todos los procedimientos ambulatorios, respectivamente. El 81% de las operaciones (963/1 189) se llevó a cabo con anestesia local.

La evolución posoperatoria fue complicada en 59 pacientes (5%). En 6 casos (0.5%) se decidió el ingreso hospitalario, en tanto que el alta tuvo que ser retrasada en 13 pacientes (1.1%). Durante el análisis univariado, la edad representó un factor pronóstico, encontrándose los pacientes de alto riesgo (edad inferior a 13 años o mayor de 60 años) expuestos a una probabilidad de complicaciones 3.4 veces superior a la de los pacientes de bajo riesgo.

También resultó evidente una relación entre posoperatorios complicados y tipo de intervención: la cirugía escroto-testicular (categoría de referencia) se asoció con la menor tasa de efectos adversos (22/657; 3.3%), en tanto que se observaron tasas crecientes de complicaciones en relación con la cirugía peniana (19/417, 4.6%; RR: 1.37; IC 95%: 0.73-2.57; $p = 0.31$), cirugía vesical (7/54, 13%; RR: 4.29; IC 95%: 1.74-10.58; $p = 0.002$) y ureteroscopia (11/61, 18%; RR: 6.35; IC 95%: 2.91-13.83; $p < 0.001$).

Las intervenciones con anestesia general se asociaron con la mayor proporción de posoperatorios complicados en comparación con las intervenciones bajo anestesia regional o local ($p < 0.001$); el riesgo de una complicación posoperatoria tras anestesia regional fue 6.89 veces superior al de la cirugía bajo anestesia local (categoría de referencia). De modo similar, el riesgo de complicaciones posoperatorias tras la cirugía bajo anestesia general resultó casi 10 veces superior al de la cirugía con anestesia local.

Los posoperatorios complicados tuvieron un peso relativo en relación con el GRD de 0.69, en tanto que los procedimientos no complicados tuvieron un peso relativo en relación con el GRD de 0.50 ($p < 0.001$). Durante el análisis univariado, cada unidad de peso relativo en relación con el GRD multiplicó por 14.5 el riesgo de un posoperatorio complicado.

El análisis multivariado mediante modelos de regresión logística sólo permitió confirmar el efecto independiente del tipo de anestesia y del peso relativo relacionado con el GRD: el riesgo de complicaciones posoperatorias tras anestesia general fue 7.6 veces superior en comparación con la categoría de referencia (anestesia local). De modo similar, el peso relativo relacionado con el GRD actuó como un factor de riesgo independiente: cada unidad extra de peso relativo relacionado con el GRD multiplicó por 3.3 el riesgo de un posoperatorio complicado.

Hasta la fecha, los resultados del programa de cirugía ambulatoria que se presentan pueden considerarse moderadamente satisfactorios: el 95% de los pacientes pudieron ser dados de alta según lo previsto y no necesitaron atención urgente. De modo similar, los porcentajes de ingreso por imposibilidad para el alta o por complicaciones tras el alta resultaron superponibles a los comunicados en estudios de características similares. Algunos de los factores de riesgo identificados en este estudio no pueden ser alterados: el tipo de cirugía y la complejidad son factores que no pueden modificarse antes de la intervención. El tipo de anestesia tampoco es fácil de modificar, pero debería tratarse de llevar a cabo más intervenciones con anestesia local o regional. De modo similar, la educación de los pacientes y del personal sanitario proporciona una ventana de oportunidad para mejorar la estadía posoperatoria tras la cirugía ambulatoria; en nuestra experiencia, la información clara sobre los términos del ingreso y del alta es crucial: todos los detalles deben quedar claros antes de proceder a la inclusión de los pacientes en la lista de espera. De lo contrario, siempre es posible encontrar algún argumento para retrasar el alta.