

Expertos invitados

EVALUACION DE LA CAUSALIDAD EN EL DAÑO HEPATICO INDUCIDO POR FARMACOS, MEDIANTE DOS ESCALAS DIAGNOSTICAS: CIOMS Y MARÍA & VICTORINO (M&V)

Columnista Experta de SIC

María Isabel Lucena, MD, PhD

Profesora Titular de Farmacología, Facultativo Especialista en Farmacología Clínica. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario «Virgen de la Victoria», Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España.



en colaboración con

Raquel Camargo (MD, PhD) y **Raúl Jesús Andrade (MD, PhD)**, de la Unidad de Hepatología, Grupo de Estudio para las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos, Hospital Universitario «Virgen de la Victoria», **Carlos Javier Pérez-Sánchez (Estadístico)**, Departamento de Matemáticas, Facultad de Veterinaria, Universidad de Extremadura, Cáceres, España, y **Felipe Sánchez De La Cuesta (MD)**, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario «Virgen de la Victoria».

Otro trabajo publicado: Lucena MI, Andrade RJ, De la Cruz JP, Rodríguez-Mendizábal M, Blanco E, Sánchez de la Cuesta F: «Effects of silymarin MZ80 on oxidative stress in patients with alcoholic cirrhosis. Results of a randomized, double-blind, placebo- controlled clinical pilot trial», *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 40(1):2-8, Ene 2002.

Málaga, España (**especial para SIC**)

La escala estándar (CIOMS) correlaciona mejor con el diagnóstico clínico realizado por expertos en hepatotoxicidad que la escala de M&V, que discrimina mal en situaciones de daño hepático con período ventana prolongado, en lesión crónica o exitus.

RESUMEN

La hepatotoxicidad es un diagnóstico infrecuente dada la inexistencia de un marcador específico. Se han desarrollado diferentes escalas para aumentar el grado de certeza en la imputabilidad de una lesión hepática a un fármaco (RAH). *Objetivo.* Analizar la concordancia existente entre un método estándar (CIOMS, 1990) y otro recientemente validado (M&V, *Hepatology*, 1997) aplicados a casos de RAH remitidos a un registro. *Material y método.* De las 215 RAH idiosincrásicas remitidas siguiendo un protocolo estructurado de recolección de datos y evaluadas por tres expertos de manera independiente, se generaron 228 puntuaciones debido al uso de múltiples fármacos. Los componentes que incluyen ambas escalas son: criterios cronológicos, exclusión de causas alternativas, readministración, y conocimiento previo de la RAH en la literatura. En CIOMS se diferencia según el tipo de daño e incluye factores de riesgo, mientras que en M&V se ponderan las manifestaciones extrahepáticas. La probabilidad de un diagnóstico de RAH se expresa en una puntuación final, clasificándose la RAH en definida, probable, posible, dudosa y excluida. Para la evaluación del grado de acuerdo entre ambas escalas se utilizó el test estadístico kappa ponderada. *Resultados.* Hubo acuerdo entre ambas escalas en 42 casos (18%), correspondiente a una kappa ponderada de 0.28. Existían discrepancias de un nivel en 110 casos (48.2%) y de dos niveles en 70 casos (30.7%). Hubo ligero incremento de correlación entre ambas escalas en los casos de RAH por hipersensibilidad, con diferencia de menos de un nivel en el 72% (34 de 48 casos); la diferencia del 60% en los casos obedeció a idiosincrasia metabólica. La menor concordancia se obtuvo en los casos de colestasis. *Conclusiones.* La escala de CIOMS correlaciona mejor con el diagnóstico clínico realizado por expertos en hepatotoxicidad que la escala de M&V, que discrimina mal en situaciones de RAH con período ventana prolongado (por ejemplo, amoxicilina-clavulánico), en lesión crónica

(colestásicas), o exitus, incrementando ligeramente su precisión para reacciones por hipersensibilidad.

Palabras clave: hepatotoxicidad, evaluación diagnóstica, escalas clínicas

SUMMARY

To compare the assessments of drug-induced liver injury obtained with two methods, the CIOMS scale and the recently validated Maria & Victorino (M&V) clinical scale, in cases submitted to a registry of hepatotoxicity. Two hundred and fifteen cases of hepatotoxicity reported with a structured reporting form were evaluated by three independent experts. Because of the use of multiple drugs 228 ratings were generated. The probability of the diagnosis was classified as definitive, probable, possible, unlikely or excluded, and evaluated for consistency with a weighted kappa statistical test. Absolute agreement between the two scales was observed in 42 cases (18%, weighted kappa 0.28) with disagreement of one level in 110 cases (48.2%) and of two levels in 70 cases (30.7%). The best correlation between the two scales was obtained for drug-induced liver injury involving a suggested immuno-allergic mechanism: the disagreement was one level or less in 72% of the cases (34/48), compared with 60% of the cases (85/141) that involved a presumed idiosyncratic metabolic mechanism. The lowest agreement (6%) was observed in cases with evidence of cholestasis. No agreement was found in cases of fulminant hepatitis or death. The CIOMS scale showed better discriminative power and produced assessments closer to those of specialists. The performance of the M&V scale was poor in reactions with long latency periods (i.e., amoxicillin/clavulanic acid), evolution to chronicity after withdrawal (cholestatic pattern), or death.

Para expresar en valores cuantitativos la probabilidad de que una reacción sea debida a un medicamento, se idearon diversas escalas diagnósticas. Nuestro estudio se planteó con el objetivo de comparar dos métodos diagnósticos cuantitativos, la escala de CIOMS¹ (1993, anexo I) y la escala de Maria&Victorino² (M&V, 1997, anexo II). Ambas escalas fueron aplicadas a 215 casos de hepatotoxicidad remitidos a un registro y posteriormente evaluados consecutivamente por tres expertos.³ Sólo existió acuerdo absoluto entre ambas escalas en el 18% de los casos, con desacuerdo hasta de dos niveles de probabilidad en el 31% (tabla 1).

TABLA 1. Comparación de las escalas diagnósticas CIOMS y M&V.

CIOMS \ M&V	Excluida	Dudosa	Posible	Probable	Definida	Total
Excluida	21	2				23
Dudosa	4	3				7
Posible		8	1			9
Probable	1	30	43	16		90
Definida		5	40	53	1	99
Total	26	48	83	69	1	228

La mejor correlación entre ambas escalas se obtuvo en casos de mecanismo inmunoalérgico, y la peor en casos de colestasis, sin encontrar ningún grado de acuerdo en casos de fallecimiento o de hepatitis fulminante. En todos los casos en los que existió desacuerdo, la escala CIOMS atribuyó mayor nivel de certeza que la de M&V. Ya que los casos fueron sometidos a revisión por tres expertos, se puede deducir que la escala de CIOMS se acercaría más al criterio clínico (en ausencia de un *gold standard* en diagnóstico de hepatotoxicidad). Debido al propio diseño de la escala de M&V, que incluye cuestiones sólo aplicables a hepatitis inmunoalérgicas, es difícil que su aplicación genere puntuaciones altas en aquellas reacciones con mecanismo metabólico, que, por otra parte, suelen ser las más frecuentes (no olvidemos que la escala de M&V fue validada utilizando casos reales de hepatitis inmunoalérgica y ficticios²).

Otro problema que presenta la escala de M&V es la valoración de los casos con largo período de latencia (mayor de 15 días). Así, pueden ser considerados no relacionados con el fármaco los casos de hepatotoxicidad secundaria a ciertos antibióticos (por ejemplo, amoxicilina-clavulánico).

Igualmente, el período hasta la normalización de las alteraciones hepáticas tras la retirada del fármaco (hepatitis fulminante, muerte o cronicidad) aumenta la dificultad de evaluación por ambas escalas, pero de forma más acentuada en la escala de M&V. Además, la escala de M&V exculpa a un fármaco que lleve más de 5 años en el mercado sin que se haya asociado o relacionado con hepatotoxicidad.

El editorial de Kaplowitz a propósito de la publicación de nuestro trabajo es una reflexión acerca del problema del diagnóstico de hepatotoxicidad.⁴ Tras analizar nuestro trabajo concluye que la escala de CIOMS presenta una estimación de probabilidad de causalidad más alta que la de M&V, que subestima dicha probabilidad en un porcentaje importante de casos. Sugiere además la modificación del apartado de factores de riesgo de la escala de CIOMS, buscando una mayor flexibilidad y su adaptación a contextos concretos (SIDA y sulfonamidas, ácido valproico en edad joven), así como la posibilidad de una versión modificada que permita una evaluación inicial sin la limitación que supone la falta de datos sobre la evolución. Finalmente, recomienda el uso de la escala de CIOMS como guía estructurada de los elementos esenciales para realizar el diagnóstico de exclusión, tanto para los clínicos como para las agencias de farmacovigilancia.

De forma paralela a la publicación de nuestro trabajo, Aithal et al evaluaron el uso de la escala de M&V (Clinical Diagnostic Scale, CDS) aplicada a 135 reacciones hepatotóxicas.⁵ Estos casos fueron inicialmente clasificados utilizando los criterios del consenso internacional⁶ (1990), pero no la escala diagnóstica basada en dichos criterios¹ (1993), clasificando los casos como “relacionados con fármacos”, “no relacionados con fármacos” e “indeterminados”. Por tanto, la evaluación según el consenso internacional no generó una clasificación cuantitativa sino cualitativa. Los casos que fueron relacionados con el fármaco recibieron una puntuación más alta según la CDS (M&V), con un rango entre 8-15 y una puntuación media de 12, es decir, dentro de la categoría de “posible”; ninguno obtuvo la máxima puntuación o categoría “definitiva”. Los casos indeterminados fueron considerados como media “improbables” y alguno “excluido”. Afirman que con una puntuación mayor de 9 se identifica el 88% de los casos de lesión hepática relacionados con fármacos según los criterios de consenso. Es decir, la categoría de “posible” puede asumirse como diagnóstica de hepatotoxicidad a menos que exista una causa alternativa. Concluyen que la escala CDS (M&V) se correlaciona bien con los criterios de consenso.

Sin embargo Aithal et al no comparan, o al menos no lo hacen en profundidad, la escala de CIOMS y la de M&V. Los casos de nuestra serie (casos reales) fueron clasificados por la escala de CIOMS como probables o definidos, excepto 8 casos que fueron clasificados como posibles. Si tuviéramos que elegir un punto de corte para clasificar los casos de lesión hepática como secundarios a un fármaco podríamos considerar las categorías de probable o definida, mientras que dicho corte en la escala de M&V debería situarse en la categoría de posible (para poder incluir la mayoría de nuestros casos reales).

Posteriormente, en un editorial sobre este trabajo, Lee concluye que los autores no han realizado una comparación con detalle de ambos métodos diagnósticos, y que la escala de M&V (CDS) no parece aportar ningún valor adicional al método del grupo de consenso internacional.⁷ Larrey también realiza una revisión acerca del tema.⁸ Hace mención a ambos trabajos, aunque creemos que, erróneamente, plantea que el trabajo de Aithal compara las escalas CDS y CIOMS, y concluye que en ausencia de un *gold standard*, y ante las discordancias entre ambos estudios, continúa la dificultad diagnóstica.

Sin embargo, en ausencia de datos que demuestren ventajas adicionales del método CDS (M&V) frente a la escala de CIOMS, ésta debería seguir siendo utilizada.

La escala de CIOMS parece el instrumento más compatible con el juicio clínico y además ayuda a incorporar los elementos esenciales que deben ser evaluados ante la sospecha de una reacción adversa por fármacos y así mejorar la consistencia de dicho juicio.

ANEXO 1. Escala diagnóstica de CIOMS.

	TIPO HEPATOCELULAR		TIPO COLESTASICO O MIXTO		EVALUACION
TIEMPO DESDE INICIO RA					
Incompatible	Reacción ocurre antes de la ingesta del fármaco, o más de días después de finalizar (excepto para fármacos de metabolismo lento)		Reacción ocurre antes de la ingesta del fármaco, omás de 30 días después de finalizar (excepto para fármacos de metabolismo lento)		Sin relación
Desconocido	Cuando la información no está disponible para calcular el tiempo desde el inicio				Insuficiente documentación
	Tratamiento inicial	Tratamiento subsig.	Tratamiento inicial	Tratamiento subsig.	PUNTUACION
CON INICIO DEL TRATAMIENTO					
• Sugestivo	5-90 días	1-15 días	5-90 días	1-90 días	+ 2
• Compatible	< 5 o > 90 días	> 25 días	< 5 o > 90 días	> 90 días	+1
CON FINAL DEL TRATAMIENTO					
• Compatible	≤ 15 días	≤ 15 días	≤ 30 días	≤ 30 días	+1
EVOLUCION	Diferencia entre el pico de ALT (SGPT) y el límite superior de valores normales		Diferencia entre el pico de FA (o TB) y el límite superior de valores normales		
DESPUES DE CESAR LA INGESTA					
• Altamente sugestivo	Disminución ≥ 50% en 8 días		No aplicable		+3
• Sugestivo	Disminución ≥ 50% en 30 días		Disminución ≥ 50% en 180 días		+2
• Compatible	No aplicable		Disminución < 50% en 180 días		+1
• Inconclusivo	No información o disminución ≥ 50% después del día 30		Persistencia o aumento o no información		0
• En contra tipología del fármaco	Disminución ≤ 50% después del día 30 o incremento recurrente		No situación. No aplicable		-2
SI LO CONTINUA TOMANDO					
Inconclusivo	En todas las situaciones		En todas las situaciones		0
FACTORES DE RIESGO	Etanol		Etanol o embarazo		
Presencia					+1
Ausencia					0.
Edad 50 años					+1
Edad > 50 años					0
TRATAMIENTO CONCOMITANTE					
• No o no información o tratamiento concomitante con incompatibilidad desde inicio del tratamiento					0
• Tratamiento concomitante compatible o sugestiva con el inicio de tratamiento					-1
• Tratamiento concomitante conocido como hepatotóxico y con compatibilidad o sugestivo con el inicio del tratamiento					-2
• Tratamiento con comitante con evidencia para este efecto (positivo "rechallenge" o test validado)					-3
BUSQUEDA DE CAUSAS NO RELACIONADAS CON FARMACOS					
GRUPO I (6 CAUSAS)	Reciente infección viral con VHA (IgM antiVHA) o VHB (IgM antiVHB) o VHC (antiVHC y test no A no B); obstrucción biliar (ultrasonografía); alcoholismo (AST/ALT >= 2); historia reciente de hipotensión aguda (particularmente si hay enfermedad cardíaca).		<ul style="list-style-type: none"> • Todas las causas (grupo I y II) razonablemente descartadas • Las 6 causas del grupo I razonablemente descartadas • 4 o 5 causas del grupo I razonablemente descartadas 		+2
GRUPO II	Complicaciones de enfermedad subyacente; Clínica y/o biológico. Contexto sugerente de infección por CMV, EBV o Herpes virus.		<ul style="list-style-type: none"> • Menos de 4 causas del grupo I razonablemente descartadas • Causas no farmacológicas altamente probable 		-2
INFORMACION PREVIA DE HEPATOTOXICIDAD DEL FARMACO					
• Reacción identificada en la ficha técnica del producto					+2
• Reacción publicada pero no identificada en la ficha técnica					+1
• Reacción desconocida					0
RESPUESTA A LA ADMINISTRACION					
• Positiva	Duplica ALT con el fármaco a solas		Duplica FA (o TB) con el fármaco a solas		+3
• Compatible	Duplica ALT con los fármacos juntos dados al mismo tiempo en la primera introducción		Duplica FA (o TB) con los fármacos juntos dados al mismo tiempo en la primera introducción		+1
• Negativa	Incremento de ALT pero menor que en las mismas condiciones para la primera administración		Incremento de FA (o TB) pero menor que en las mismas condiciones para la primera administración		-2
• No dada o no interpretable	Otras situaciones		Otras situaciones		0
TOTAL (suma de las puntuaciones marcadas). La puntuación puede ser clasificada en 5 categorías: total ≤ 0, excluido. 1-2, improbable. 3-5, posible. 6-8, probable. > 8, altamente probable					

ANEXO II. Escala diagnóstica de hepatotoxicidad de María y Victorino.

I. Relación temporal entre la ingesta del fármaco y el inicio del cuadro clínico.

A. Tiempo desde ingesta hasta inicio de primera manifestación clínica o de laboratorio:	
4 días a 8 semanas (o menos de 4 días en reexposición)	3
Menos de 4 días o más de 8 semanas	1
B. Tiempo desde la retirada del fármaco hasta el inicio de manifestación	
0 a 7 días	3
8 a 15 días	0
más de 15 días	-3
C. Tiempo desde la retirada del fármaco hasta la normalización de los valores de laboratorio (por debajo de dos veces el límite superior normal)	
Menos de 6 meses (patrón mixto-colestásico) o < 2 meses (hepatocelular)	3
Más de 6 ó 2 meses	0

II. Exclusión de causas alternativas.

Hepatitis viral (HAV, HBV, HCV, CNV, EBV), enfermedad alcohólica, obstrucción biliar, enfermedad hepática preexistente, otras. (según cada caso).	
Exclusión completa	3
Exclusión parcial	0
Causa alternativa posible detectada	-1
Causa alternativa probable detectada	-3

III. Manifestaciones extrahepáticas.

Rash, fiebre, artralgias, eosinofilia (>6%), citopenia.	
4 o más	3
2 ó 3	2
1	1
Ninguna	0

IV. Reexposición intencionada o accidental al fármaco.

Test de reexposición positivo	3
Test de reexposición negativo o ausente	0

V. Casos de reacción adversa hepática con el fármaco publicados previamente

Sí	2
No (comercializada en los 5 años previos)	0
No (comercializada más de 5 años previos)	-3

Categorías de probabilidad: Definitiva: > 17; Probable: 14-17; Posible: 10-13; Dudosas: 6-9; Excluida: <6.

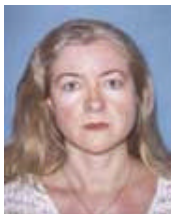
BIBLIOGRAFIA

1. Danan G, Bénichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-1330.
2. María VAJ, Victorino RMM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664-669.
3. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Pérez-Sánchez CJ, Sánchez De la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001; 33: 123-130.
4. Kaplowitz N. Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. *Hepatology* 2001; 33: 308.
5. Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *J Hepatol* 2000; 33: 949-952.
6. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-276.
7. Lee WM. Assessing causality in drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2000; 33: 1003-1005.
8. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 145-155.

● EL FACTOR NATRIURETICO ATRIAL COMO FACTOR PRONOSTICO Y MARCADOR DE COMPROMISO MIOCARDICO EN LA ENFERMEDAD DE CHAGAS-MAZZA

Dra. Ana María Puyó

Doctora en Bioquímica (área de especialización: Sistema cardiovascular), Jefa de Trabajos Prácticos, Cátedra de Biología Celular e Histología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.



en colaboración con los doctores

Jorge Scaglione y **Belisario Enrique Fernández**, de la Cátedra de Fisiopatología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

Otro trabajo publicado: Damiano P, Cavallero S, Mayer M, Roson MI, de la Riva I, Fernandez B, Puyo AM: "Impaired response to insulin associated with protein kinase C in chronic fructose-induced hypertension", *Blood Pressure* 11(6):345-51, 2002.

Buenos Aires, Argentina (**especial para SIIC**)

El factor natriurético atrial es útil como marcador de compromiso miocárdico gradual en pacientes con miocardiopatía. Los niveles aumentados del péptido podrían ser utilizados como marcador precoz del desarrollo futuro de miocardiopatía chagásica en los pacientes asintomáticos.

RESUMEN

El ANF plasmático está elevado en patologías con compromiso miocárdico. Nuestro objetivo fue estudiarlo en distintos estadios de la enfermedad de Chagas a través del tiempo y analizar su utilidad como factor pronóstico de desarrollo de miocardiopatía (MCP) y de sobrevida. Se estudiaron 32 pacientes chagásicos: asintomáticos (A), con trastornos de la conducción (TC) y con MCP; 8 controles sanos (C) y 16 pacientes no chagásicos con TC y MCP. Se determinó el ANF plasmático por RIA (4 muestras, en los tiempos [t] 0, 6, 18 y 24 meses). El ANF fue semejante en las primeras 3 muestras entre chagásicos y no chagásicos.

Agrupándose los pacientes con igual patología, el grupo MCP presentó niveles aumentados del péptido con respecto a los C+A y los TC. A los 24 meses hubo diferencias entre los pacientes A y TC respecto a C; y entre MCP y los demás grupos. Los pacientes con ANF plasmático igual o superior a 112 pg/ml ($t = 0$) tuvieron el doble de mortalidad que los que presentaban niveles inferiores. En conclusión, el ANF es útil como marcador de compromiso miocárdico gradual en pacientes con MCP; además, los niveles aumentados serían un marcador precoz del desarrollo de MCP en los A y de pronóstico adverso de sobrevida en MCP.

Palabras claves: factor natriurético atrial (ANF), enfermedad de Chagas- Mazza, miocardiopatía, trastornos de conducción, pronóstico de sobrevida.

ABSTRACT

Plasma ANF is increased in several cardiovascular alterations. The aims of this study were to investigate the evolution of the peptide in patients in different stages of Chagas' disease and analyze its usefulness as a prognostic factor of the development of myocardial compromise and survival. Thirty-two chagasic patients were studied: asymptomatic (A), with conduction defects (CD) and with myocardial pathology (MCP); 8 healthy controls (C) and non chagasic patients with CD and MCP. Plasma ANF were measured by RIA (4 samples/patient: times [t]= 0, 6, 18 and 24 months). ANF levels were similar in chagasic and non chagasic patients in the first 3 samples; then the patients with the same pathology were put together showing the MCP group higher levels of ANF than C+A and CD groups. At 24 months there were higher concentrations in A and CD groups than C, and between MCP and the others. Patients with plasma ANF levels > 112 pg/ml at $t=0$ showed two times higher risk of mortality than patients with lower levels. In conclusion, plasma ANF is a sensitive marker capable of detecting gradual impairments in cardiac function in MCP patients; furthermore higher levels of the peptide would be an early marker of MCP development in A and of poor survival in MCP patients.

Key words: atrial natriuretic factor (ANF), Chagas' disease, myocardial pathology, conduction defects, prognostic of survival.

INTRODUCCION

El factor natriurético atrial (ANF) es una hormona polipeptídica de 28 aminoácidos secretada y sintetizada principalmente por el miocardio atrial en respuesta a cambios en la tensión de la pared.¹ El ANF secretado por las células mioendocrinas tiene propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras que intervienen en la regulación del equilibrio hidroelectrolítico y de la presión arterial.^{2,3} Por lo tanto, existe una respuesta endocrina cardíaca, mediada por el ANF, que contrarresta la retención de fluidos y la vasoconstricción asociada con la insuficiencia cardíaca crónica (ICC).⁴ El ANF y el péptido natriurético tipo B (BNP), este último aislado por Sudoh y col.,⁵ son liberados constantemente por el corazón y se encuentran aumentados en el plasma de pacientes con distintos tipos de enfermedades cardiovasculares. La hipertrofia cardíaca y la insuficiencia miocárdica aumentan la liberación ventricular de ANF y BNP;⁶ la cual está aún más estimulada por el estiramiento del miocardio auricular y ventricular y por el incremento de los niveles plasmáticos de angiotensina II y endotelina-1.^{7,8} Los pacientes con ICC presentan concentraciones plasmáticas elevadas de ANF, que correlacionan con el grado de disfunción ventricular. El aumento del péptido también está relacionado con el desarrollo de trastornos de conducción (TC) cardíacos.⁹ La enfermedad de Chagas-Mazza, causada por el protozoo parásito *Trypanosoma cruzi*, es una de las causas de ICC y muerte súbita. Los mecanismos involucrados en la patogénesis de la miocardiopatía (MCP) chagásica no han sido completamente descifrados hasta el momento, pero se conoce la existencia de compromiso inmunológico y del sistema nervioso simpático. La respuesta adaptativa del corazón a la infección por *T. cruzi* podría estar modulada por compuestos endógenos como neurotransmisores, citoquinas y hormonas cardíacas.¹⁰ En un trabajo previo hemos descripto las alteraciones morfológicas miocárdicas y el aumento de los niveles plasmáticos del ANF en un modelo experimental de infección por *T. cruzi* en ratas.¹¹ Por ello, nuestra hipótesis de trabajo fue que la miocarditis producida por la enfermedad de Chagas-Mazza alteraba el sistema natriurético cardíaco no sólo en el modelo experimental sino también en los seres humanos. Por tanto, los objetivos del presente trabajo quedaron así planteados:

1. Investigar la evolución de los niveles plasmáticos del ANF en los diferentes estadios de la enfermedad de Chagas-Mazza (asintomáticos, con TC y con MCP) determinando los niveles de ANF en 4 muestras por paciente (al inicio y 6, 18 y 24 meses después).
2. Analizar la posible utilidad del ANF como factor pronóstico que permitiera determinar durante el período asintomático qué pacientes presentarán compromiso miocárdico y desarrollarán MCP.

PACIENTES Y METODOS

Se estudiaron 6 grupos de pacientes:

- I. Controles sanos (n = 8 [3 mujeres, 5 hombres], edad 39.1 ± 4.1 años).
- II. pacientes chagásicos en el estadio asintomático (n = 10 [7 m, 3 h], 39.8 ± 10.4 a), con serología positiva evaluada por 3 tests.
- III. pacientes con TC aislados (n = 5 [5 h], 54.4 ± 7.7 a).
- IV. pacientes chagásicos con TC aislados (n = 10 [3 m, 7 h], 58.3 ± 9.4 a).
- V. pacientes con MCP (n = 11 [7 m, 4 h], 65.1 ± 8.8 a).
- VI. pacientes chagásicos con MCP (n = 12 [8 m, 4 h], 60.4 ± 10.8 a).

Los estudios complementarios (ECG, ecocardiograma bidimensional, Rx de tórax y análisis de rutina) fueron realizados en todos los pacientes y controles.

Todas las personas incluidas en el estudio dieron su consentimiento. Los pacientes con TC aislado presentaron bloqueo completo de la rama derecha; mientras que los pacientes con ICC (89% de origen idiopático y el resto isquémico) estaban estables clínicamente y eran de la clase funcional II-III de la NYHA.

Las muestras de sangre para la determinación de los niveles plasmáticos de ANF fueron obtenidas al inicio y a los 6, 18 y 24 meses. La extracción del plasma y el RIA se realizaron según el método descripto por Sarda y col.¹² Los resultados se analizaron utilizando el test t de Student, con ajuste mediante recta de regresión y test de χ^2 . Se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Las concentraciones plasmáticas de ANF en los 6 grupos estudiados y a los distintos tiempos se observan en la tabla 1.

TABLA 1. Concentraciones plasmáticas de factor natriurético atrial (ANF) en pacientes en distintos estadios de la enfermedad de Chagas-Mazza (asintomáticos, con trastornos de la conducción [TC] y con miocardiopatía [MCP]) y sus controles.

Grupo	Inicial	6 meses	18 meses	24 meses
Controles sanos	27 ± 5 (n = 8)	34 ± 4 (n = 7)	31 ± 5 (n = 7)	25 ± 3 (n = 5)
Chagas asintomáticos	32 ± 4 (n = 10)	37 ± 3 (n = 10)	42 ± 8 (n = 9)	47 ± 3 (n = 4)
TC	44 ± 15 (n = 5)	37 ± 6 (n = 5)	39 ± 8 (n = 5)	82 ± 15 (n = 3)
TC + Chagas	31 ± 5 (n = 10)	46 ± 5 (n = 8)	50 ± 10 (n = 10)	93 ± 17 (n = 4)
MCP	111 ± 19 (n = 11)	82 ± 14 (n = 7)	113 ± 11 (n = 6)	238 ± 45 (n = 4)
MCP + Chagas	76 ± 11 (n = 12)	73 ± 10 (n = 10)	108 ± 16 (n = 6)	229 ± 56 (n = 3)

En las primeras 3 muestras (18 meses) no hubo diferencias significativas entre los pacientes chagásicos comparados con sus controles, o sea entre pacientes asintomáticos y los controles sanos; y entre los pacientes con TC y MCP chagásicos y no chagásicos. Como no se encontraron diferencias entre los pacientes infectados y los no infectados, se unieron los grupos y se los comparó según la gravedad de la patología: grupo I (controles sanos y chagásicos asintomáticos); grupo TC; y grupo MCP.

La figura 1 muestra los resultados obtenidos comparando los niveles de ANF en los grupos a tiempos 0, 6, 18 y 24 meses. Los pacientes del grupo MCP presentaron niveles significativamente aumentados con respecto al grupo I y TC. Figura **1a** (t = 0): 67% y 64%, p < 0.001; figura **1b** (t = 6): 53%, p < 0.001 y 43%, p < 0.01; y figura **1c**: 66%, p < 0.001 y 58%, p < 0.01). A los 24 meses se observó aumento significativo en los valores de ANF plasmático en los pacientes asintomáticos (grupo I - Chagas) y con TC con respecto a los controles sanos (figura **1d**, 46% y 71%, p < 0.01); y en los pacientes con MCP con respecto a los otros grupos (89%, p < 0.001 vs. control; 80%, p < 0.001 vs. grupo I - Chagas; y 62%, p < 0.01 vs. TC).

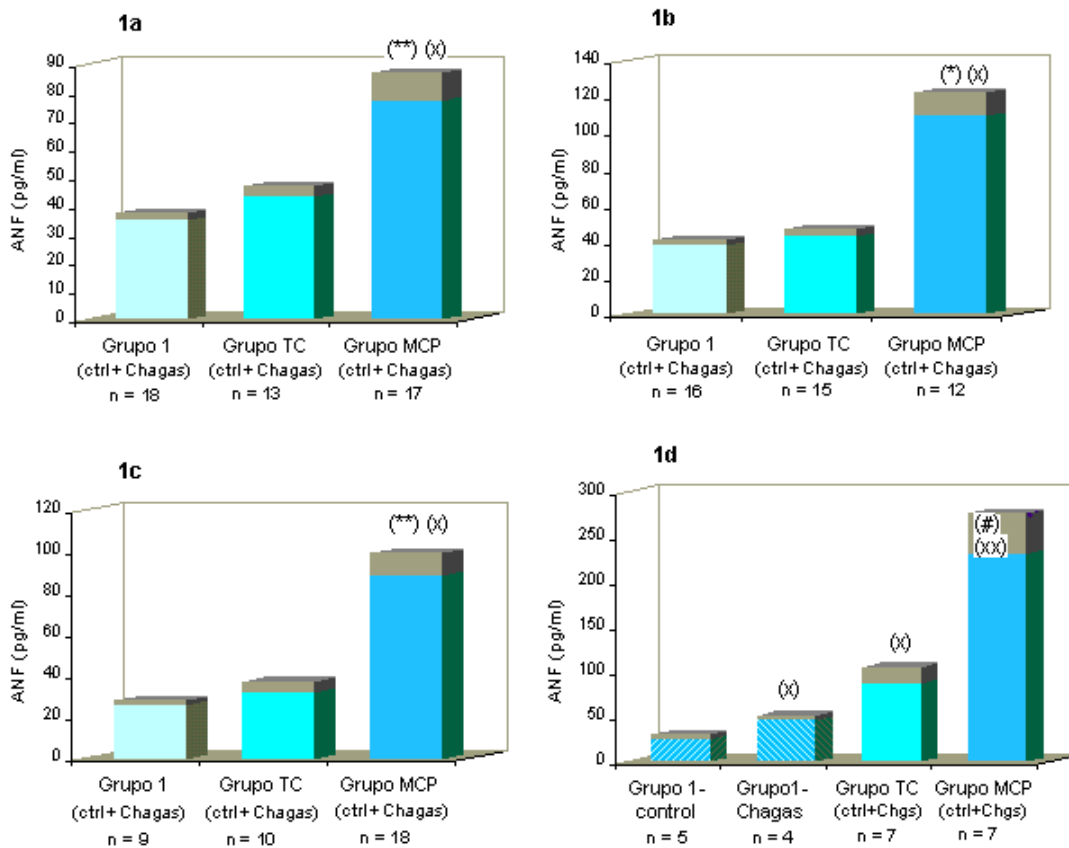


Figura 1. Factor natriurético atrial (ANF) plasmático. Grupo I (controles sanos + pacientes asintomáticos con enfermedad de Chagas). Grupo TC (pacientes con trastornos de la conducción chagásicos y no chagásicos). Grupo MCP (pacientes con miocardiopatía chagásicos y no chagásicos). **1a**, muestra inicial. **1b**, muestra a los 6 meses. **1c**, muestra a los 18 meses: (**) $p < 0.001$ vs. grupo I, (*) $p < 0.002$ vs. grupo I, (x) $p < 0.01$ vs. grupo TC. **1d**, muestra a los 24 meses: grupo I - control (controles sanos), grupo I - Chagas (pacientes asintomáticos), (x) $p < 0.01$ vs. grupo I - control, (#) $p < 0.01$ vs. grupo TC, (xx) $p < 0.001$ vs. grupo I - control y vs. grupo I - Chagas.

Para analizar la utilidad de los niveles del ANF como marcadores pronósticos en las MCP se estudiaron sus concentraciones en los pacientes que fallecieron durante el período de estudio (tabla 2).

TABLA 2. Test de χ^2 para los valores plasmáticos de ANF a tiempo 0 pertenecientes a pacientes con miocardiopatía fallecidos, agrupados en cuartiles.

	p <	χ^2	Conclusión
Q_{0.25} = 59.46	0.2545	1.2983	No significativo
Q_{0.5} (mediana) = 84.96	0.1469	2.1039	No significativo
Q_{0.75} = 111.6	0.0358	4.4056	Significativo

Se correlacionaron los niveles de ANF en la primera muestra de sangre que se les extrajo (t = 0) con la causa de deceso (ICC o muerte súbita) producida durante los 24 meses de seguimiento. Fallecieron 16 pacientes con MCP (9 chagásicos); teniendo en cuenta el número de casos, se lo dividió en cuartiles: Q_{0.25} = 59.46 pg/ml; Q_{0.50} (mediana) = 84.96 pg/ml; y Q_{0.75} = 111.6 pg/ml. Se utilizó el estadístico χ^2 (confianza = 95%) para determinar si la distribución de muertes por encima y por debajo de cada uno de estos niveles era equitativa o si existían diferencias significativas. Los pacientes con MCP, chagásica o no chagásica, con niveles de ANF circulantes superiores a 111.6

pg/ml tuvieron una proporción de fallecimientos mayor ($\chi^2 = 4.40$, $p < 0.03$) que los que presentaron niveles inferiores a esa cifra. Considerando la concentración de 111.6 pg/ml, el riesgo relativo (RR) fue 2.167, o sea que el grupo de pacientes que inicialmente tenían niveles iguales o superiores a esa cifra tuvo el doble de mortalidad que los que presentaron un nivel inferior.

DISCUSION

Existen muy pocos trabajos relacionados con los péptidos natriuréticos en la infección por *T. cruzi* y todos describen modelos experimentales de la enfermedad de Chagas. Piazza y col. 13 encontraron disminución en el contenido de ANF en extractos atriales durante la fase aguda de la infección; y Caliarì y col. 14 hallaron alteraciones morfológicas y morfométricas en los gránulos atriales, analizados por microscopía electrónica, al estudiar perros con insuficiencia cardíaca en el mismo período. Por otra parte en un trabajo previo¹⁰ demostramos la presencia de alteraciones morfológicas del miocardio y niveles aumentados de ANF en plasma tanto en el período agudo como en el crónico de la infección por *T. cruzi* en ratas.

En este estudio se analiza por primera vez el nivel de ANF plasmático en pacientes con patologías cardíacas de origen chagásico. La infección por *T. cruzi* en los seres humanos presenta distintos estadios. Solamente el 3% de las personas infectadas desarrollan una miocarditis aguda después de infectarse, mientras que el 97% restante no muestra ningún síntoma de la enfermedad. Después de 10-20 años, el 30% de ellos desarrolla la MCP crónica chagásica.

Hasta que aparecen las alteraciones cardiovasculares los pacientes permanecen en el período llamado asintomático o indeterminado, siendo muy difícil determinar el comportamiento del ANF en la etapa aguda de la infección. Por lo tanto, sólo se pudieron estudiar los que estaban en la fase crónica de la enfermedad.

El ANF plasmático se encontró aumentado en los pacientes chagásicos, pero el incremento fue similar al hallado en pacientes con enfermedades cardíacas de otra etiología. Por lo tanto, los niveles aumentados del péptido no tendrían un origen inmunológico ni serían una consecuencia de la acción directa del parásito sobre la célula miocárdica; sino que derivarían de la función alterada del corazón, especialmente durante el estado dilatado.

Por otra parte, cuando analizamos los niveles de ANF en pacientes chagásicos asintomáticos comparados con los controles sanos, encontramos que estos eran similares en las 3 primeras muestras pero estaban aumentados en la muestra obtenida a los 24 meses de comenzado en estudio; por lo tanto, el análisis de los niveles del péptido podría ser utilizado como factor pronóstico del desarrollo de miocardiopatía en pacientes asintomáticos en el largo plazo. Además, los pacientes chagásicos con niveles de ANF en plasma mayores de 111.6 pg/ml en la muestra inicial tuvieron el doble de mortalidad que los que presentaban valores inferiores del péptido.

En conclusión, en este estudio se mostró la utilidad de los niveles plasmáticos de ANF como marcador de compromiso hemodinámico gradual en pacientes con MCP chagásica, ya evidenciado en pacientes con MCP de otros orígenes.^{14,15} Por otra parte, los niveles aumentados del péptido podrían ser utilizados como marcador precoz del desarrollo futuro de la MCP chagásica en los pacientes asintomáticos; mientras que las concentraciones iniciales iguales o superiores a 111.6 pg/ml del mismo serían un indicio de pronóstico adverso de sobrevida en los pacientes con MCP.

RECONOCIMIENTO

Este trabajo fue financiado por subsidios otorgados por la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad de Buenos Aires (TB 28 y TM 63); por la Agencia de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCYT), Código 05/06629; y por el Ministerio de Salud: "Ramón Carrillo-Arturo Oñativia".

BIBLIOGRAFIA

1. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
2. Brenner BM, Ballermann BJ, Gunning ME, Zeidel ML. Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide. *Physiol Rev* 1990; 70: 665-99.
3. Wei C, Heublein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, Mac Gregor CG, Edwards WD, Schaff HV, Burnett JC. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1004-9.
4. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature (London)* 1988; 332: 78-81.

5. Davidson N, Naab A, Hanson J, Kennedy N, Coutie W, Struthers A. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828-31.
6. Schiebinger R, Gómez-Sánchez CE. Endothelin: a potent stimulus of atrial natriuretic peptide secretion by superfused rat atria and its dependency on calcium. *Endocrinology* 1990; 127: 119-25.
7. Sadoshima J, Xu Y, Slayter HYS, Izumo S. Autocrine release of Angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell* 1993; 75: 977-84.
8. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
9. Sterin-Borda L, Borda E. Overview of molecular mechanisms in chagasic cardiomyoneuropathy and achalasia. *Medicina (Bs As)* 1999; 99: 75-83.
10. Scaglione J, Puyó AM, Dupuy HA, Postan M, Fernández BE. Behavior of atrial natriuretic factor in an experimental model of *Trypanosoma cruzi* infection in rats. *J Parasitol* 2001; 87: 923-6.
11. Sarda IR, de Bold ML, de Bold AJ. Optimization of atrial natriuretic factor immunoassay. *Clin Biochem* 1989; 22: 11-5.
12. Piazza L, Rubiolo ER, Hliba E, Santamarina N. Atrial natriuretic factor in experimental Chagas' disease. *Mem Ins Oswaldo Cruz* 1992; 87: 323-4.
13. Caliri MV, Lana M, Leite VHR, Tafuri WL. Morphological and morphometric study of atrial specific granules and other secretory components in dogs experimentally infected with *Trypanosoma cruzi*. *Int J Exp Path* 1995; 76: 299-307.
14. Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1534-9.
15. Mathisen P, Hall C, Simonsen S. Comparative study of atrial peptides ANF (1-98) and ANF (99-126) as diagnostic markers of atrial distension in patients with cardiac disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53: 41-9.

PREOCUPACION POR EL FUTURO DE LAS RESISTENCIAS EN TUBERCULOSIS



Columnista Experto de SIIC
Dr. José A. Caminero Luna

Médico Especialista en Neumología. Servicio de Neumología, Hospital de Gran Canaria «Dr. Negrín», Las Palmas de Gran Canaria, España.

Otro trabajo publicado: Caminero JA: «¿Es la quimioprofilaxis una buena estrategia para el control de la tuberculosis? *Medicina Clínica* 116(6):223-229, 2001.

Las Palmas de Gran Canaria, España (**especial para SIIC**)

La resistencia a la tuberculosis tiene clara relación con los malos tratamientos y los malos programas de control de la enfermedad ejecutados en las décadas pasadas.

RESUMEN

La situación actual del problema de las resistencias a tuberculosis (TB) es realmente preocupante en extensas zonas del mundo, en clara relación con los malos tratamientos y los malos programas de control de la enfermedad ejecutados en las décadas pasadas. Esto ha llevado a que exista notable preocupación sobre el futuro de este problema, sobre todo si a estas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* se les acepta la misma capacidad de transmitirse y de producir enfermedad en el sujeto infectado. Sin embargo, por suerte para la especie humana, *M. tuberculosis* sólo adquiere resistencias por mutación y, además, la mutación que más frecuentemente expresa fenotípicamente la resistencia a isoniácida (H) va ligada a un gen (*katG*) que también codifica actividades enzimáticas (catalasa y peroxidasa) básicas para la supervivencia y virulencia del bacilo. Es por ello que, probablemente, la transmisión con cepas resistentes a múltiples fármacos (*multi-drug resistance*, MDR) a la comunidad sólo va a tener importancia clínica en el futuro en los enfermos severamente inmunodeprimidos, mientras que en los pacientes inmunocompetentes tan sólo seguirán produciéndose casos aislados (ligados a otras alteraciones genómicas que también codifiquen resistencia a H), tal como ocurría en las décadas pasadas con los contactos de los casos crónicos de TB. De todos modos, como el tratamiento de un caso de TB MDR es tremendamente difícil y costoso, lo mejor es trabajar con medidas sencillas y concretas para instrumentarlas como programas de control de TB en la globalidad de los países. Sólo aplicando estrictamente estas medidas, expresadas en este artículo, se conseguirá vencer en esta nueva batalla al *M. tuberculosis*.

SUMMARY

The actual situation of the resistant in Tuberculosis (TB) is very worrisome in a lot of part in the world, linked with bad treatments and national tuberculosis programmes (NTP) in the last decades. For this reason, there is an important worry about the future of this problem in the world, above all if these stains of *M. tuberculosis* have the same possibilities of transmission and virulence. However, it is a luck that *M. tuberculosis* only acquire resistant by mutation, and, moreover, the most frequent isoniazide mutation is in the *katG* gene, that also codify important enzymatic activities (catalase and peroxidase) for the survival and virulence of the bacillus. For this reason, may be the transmission of these resistant stains to the community only will have importance in the immune-suppressed patients. However, in patients with good immune system only will produce very few new cases, linked to the others genetic mutations than *katG*. Any way, as the treatment of an MDR-TB case is very complicated and expensive, the best is the implementation of a few simple measures in NTP conditions. Only with the application of these measures, expressed in this manuscript, it will be possible win this new battle.

Errores humanos condicionaron que en las décadas de 1960 y 1970 se dispararan las resistencias a estreptomycin (S) e isoniacida (H), fármacos que entonces constituían la base del tratamiento, en extensas zonas del mundo donde no se aplicaban buenos programas de control de la tuberculosis (PCT).¹⁻⁵ En el año 1967 aparece rifampicina (R), fármaco que, junto con H, forma la base del mejor tratamiento existente para esta enfermedad.^{2,6,7} Desde los inicios del empleo de R, prácticamente siempre se ha usado asociada a H^{2,8,9} y, en las zonas del mundo con buenos PCT, también asociada a otros fármacos. En la última década se ha generalizado su uso en la mayor parte del planeta, condición que, unido a que no siempre se ha administrado en el contexto de buenos PCT, ha hecho emerger la resistencia a R como un auténtico problema de salud pública, sobre todo porque casi siempre va asociada con resistencia a H.^{2,10,11} Actualmente, la resistencia a H y R a la vez se considera tan grave que, como concepto, ya se la considera resistencia múltiple a fármacos o, con el término más vulgarmente conocido de multi-drogo resistencia (MDR, de la traducción del inglés Multi-Drug Resistance).^{10,12,13} La OMS ha estimado que existen en el mundo 50 millones de personas que ya están infectadas por bacilos tuberculosos con MDR.¹³ Esta es considerada tan sólo la punta de un iceberg de consecuencias impredecibles en el futuro,¹¹ ya que este importante reservorio puede ser el futuro de una epidemia de tuberculosis (TB) potencialmente incurable en la mayor parte del planeta. Esto ha levantado un estado de emergencia que, aunque debe ser tenido en cuenta en los diferentes aspectos de la lucha antituberculosa, probablemente en el futuro no sea un problema tan importante como el que se ha tratado de transmitir. Todo va ligado al análisis de si los bacilos con MDR son igual de transmisibles y de virulentos que los bacilos sensibles.^{6,14-17} Lo que sí es cierto es que el estado actual de las resistencias en el mundo, y sobre todo de la MDR, es tremendamente dispar de unas zonas a otras,^{10,12} pero siempre en estrecha relación con buenos o malos PCT aplicados en el pasado.¹⁰ Así, existen las denominadas zonas calientes, con la situación más grave, todas ellas con una elevada MDR primaria,¹⁰⁻¹² encabezadas por las repúblicas bálticas ex-soviéticas (Letonia, 14.4% y Estonia, 10.2%), República Dominicana (6.6%) y otros países en los que se han administrado fármacos indiscriminadamente, con un muy pobre control en las últimas décadas (Costa de Marfil, 5.3%; Argentina, 4.6%; Rusia, 4%; Tailandia, 3.8%; Rumania, 2.8%; Perú, 2.5%).

Informes más recientes reportan que algunas zonas de India y China, los 2 países que soportan la mayor carga de TB en el mundo,¹⁸ están dando tasas de MDR global de 13.3% y 11.3%, respectivamente.¹¹ En el polo opuesto están los países que apenas tienen MDR primaria,^{2,10,12} que corresponden a aquellos en los que, o bien se han seguido buenos PCT (Kenia, 0%; Bostwana, 0.2%; Benin, 0.3%; Escocia, 0.3%; Francia, 0.5%; Nueva Zelanda, 0.7%; Cuba, 0.7%; Lesotho, 0.9%; República Checa, 1% y Nepal, 1.1%), o bien la R ha sido aún poco usada (Bostwana y Leshoto), o bien la R siempre se ha dado asociada a otros fármacos (España, 0.5% y Brasil, 0.9%) al ser países en los que ha sido generalizado el uso de asociación de fármacos en la misma tableta.¹⁹ La pregunta sobre el futuro de la TB MDR en el mundo va ligada a los 2 aspectos referidos previamente: transmisibilidad y virulencia de los bacilos MDR.^{6,14-17} Si se asume que estos bacilos resistentes tienen la misma capacidad de contagio y de producir enfermedad que los bacilos sensibles, entonces la situación sí será crítica, pues de los 50 millones de personas infectadas por bacilos MDR habría que estimar que un 10% de ellos^{20,21} -5 millones- acabarán enfermando de una TB de difícil curación. Sin embargo, ya en la década de los '50 los trabajos del grupo de Middlebrook demostraron que aquellos cobayos inoculados con bacilos resistentes a la H producían muchas menos lesiones y morían en menor cantidad que los infectados por bacilos sensibles.²²⁻²⁴ Estos hallazgos, corroborados posteriormente por otros grupos,²⁵ fueron imputados a que los bacilos resistentes no tenían la capacidad de producir catalasa ni peroxidasa,²²⁻²⁴ hecho que hizo ligar la producción de estas enzimas por parte del bacilo a su virulencia. Se asumió entonces que aquellos bacilos que eran resistentes a H perdían su capacidad de producir catalasa y peroxidasa; por lo tanto, eran menos virulentos que los bacilos sensibles^{16,17} y por ello eran virtualmente no patógenos.^{23,24} Esta teoría fue discutida en la década de los '80 cuando se trató de demostrar que estos bacilos eran igualmente patógenos que los demás.²⁶⁻²⁸ La alarma surgió cuando a finales de la década pasada y principios de

la actual se empiezan a describir en Estados Unidos importantes focos de transmisión nosocomial de casos con TB MDR,²⁹⁻³² aunque más del 80% de los casos eran enfermos severamente inmunodeprimidos.^{14,15,33,34} Lo anteriormente expuesto se produce porque, con frecuencia, se confunden los términos de infectividad, patogenicidad y virulencia. La infectividad es la capacidad que tiene un microorganismo de infectar o colonizar un huésped, patogenicidad es la capacidad de este microorganismo para causar enfermedad clínica (depende de la lucha entre el microorganismo y las defensas del huésped) y virulencia es la agresividad de éste y su capacidad para producir daño severo o muerte.

Conceptos como infectividad y transmisibilidad sí van íntimamente ligados y pueden ser medidos por la proporción de personas que convierten su estado tuberculínico de negativo a positivo tras la exposición a un caso contagioso.¹⁰ Durante muchos años se ha discutido sobre la diferente transmisibilidad de los bacilos resistentes a H, cuando es lógico pensar que la posibilidad de transmitirse debe ser la misma, ya que esta depende de hechos físicos como la cercanía y duración del contacto, así como la tos y la producción de aerosoles cargados de bacilos por parte del enfermo.^{21,35-38} Por este motivo, el observar que una determinada población susceptible realiza una conversión tuberculínica al ser expuesta a bacilos MDR no supone nada más que se ha producido la transmisión y la consecuente infección. El que luego puedan o no puedan producir enfermedad ya no sólo va a depender del sistema inmunitario, sino también de la mayor o menor virulencia que tenga el bacilo.³⁸⁻⁴⁰ Es por ello que el observar que entre el personal sanitario que cuida a los enfermos MDR se producen nuevas infecciones tuberculosas no es sinónimo de que luego vayan a tener la misma posibilidad de padecer una TB que si se hubieran infectado por bacilos sensibles. Es un hecho constatado por todos los profesionales que atienden a pacientes crónicos de TB el observar que la gran mayoría de sus familiares tienen una intradermorreacción tuberculínica positiva, y, sin embargo, es muy escaso el número de los que luego desarrollan una TB activa (claramente inferior al 10% que le correspondería).^{20,21} En la actualidad, con las técnicas de biología molecular ya incorporadas al diagnóstico de la TB se ha podido demostrar que el gen que está alterado en el 90% al 98% de los casos con TB resistente a R es el rpoB,^{6,41-43} que no codifica ninguna actividad vital para la virulencia ni la supervivencia del bacilo,⁴⁴ Por ello, la resistencia a R no significa una disminución de la virulencia de estos bacilos y, por lo tanto, no sólo tendrán la misma capacidad de transmitir e infectar sino también de producir enfermedad en el sujeto infectado. Esta simplicidad en la mutación que condiciona la resistencia a R es completamente diferente en la resistencia a H, donde son varias las mutaciones genéticas que pueden condicionarla. La alteración más frecuentemente encontrada se sitúa en el gen KatG, que se observa en el 22% al 64% de las veces que fenotípicamente detectamos una resistencia a H.^{6,7,43} Precisamente, este gen KatG es el que condiciona la actividad catalasa y peroxidasa del bacilo,⁴⁵ por lo que, al estar mutado o ausente, este no sólo va a mostrarse como resistente a altas dosis H sino que también va a carecer de la producción de estas 2 enzimas, fundamentales para la vida del bacilo y, sobre todo, para su mantenimiento intracelular en los sujetos infectados.^{14,45} Por lo tanto, en las TB MDR en las cuales la resistencia a H la está condicionando el gen KatG se estarían reproduciendo las teorías de Middlebrook y Canetti^{16,22-24} sobre la claramente inferior virulencia de estos bacilos.³⁸ Hay que tener en cuenta que esta es la situación que más frecuentemente observable en pacientes con resistencia adquirida.¹⁴ Diferente es cuando el sujeto expuesto está severamente inmunodeprimido y padece sida; aunque esté infectado por un bacilo menos virulento, al no tener casi posibilidad de respuesta inmunológica la probabilidad de desarrollar una TB con MDR será mayor que si el infectado es inmunocompetente.

Tan sólo en los casos en los que la resistencia a H está codificada por otros genes (inhA, ahpC, kasA) los bacilos serán igual de transmisores, infectantes y patógenos; éste fue el hecho que probablemente, en la década de los '80, levantó la controversia sobre la teoría de la menor virulencia.²⁶⁻²⁸ Pero es necesario destacar que, como casi todas las veces que se encuentra mutación en el gen ahpC y el 50% de las veces que el gen alterado es el KasA, también existe mutación del gen katG.^{6,46-48} Esto también ocurre en una importante proporción de casos en los que la mutación se encuentra en el gen inhA.^{6,49} Por lo tanto, el futuro de la MDR en el mundo va a ser un serio problema para la comunidad de personas con sida severamente inmunodeprimidas, pero su impacto será mucho menor en la comunidad inmunocompetente,^{14,15,38} donde probablemente tan sólo se producirán casos ocasionales de enfermedad; éstos, casi siempre ligados a una alteración genética que codifica la resistencia a H diferente del katG o, en casos excepcionales, a una sobreexpresión del gen ahpC, que podría devolver toda la virulencia a estos bacilos deficientes de actividad katG.⁶ Por todo lo expuesto, es probable que se haya supervalorado el futuro de la epidemia de TB MDR. Así, para intentar disminuir este importante problema en el mundo habría que actuar en 2 direcciones:³⁸ la primera, ejecutando medidas que, en condiciones de PCT, eviten el que aparezcan más casos de TB MDR; y la segunda, intentando conseguir un banco básico de fármacos de segunda línea que permita ofrecer la curación a estos enfermos. En cualquier caso, las mejores medidas deben orientarse a intentar disminuir el número de casos MDR que aparezcan en el futuro, pues *“incluso en países con recursos ilimitados, se tarda menos en generar un caso de TB MDR que en curarlo”*.^{38,50} Por todo ello, se ha definido una serie de medidas básicas, a ejecutar en condiciones de PCT, que si se aplicasen

en su totalidad estarían realizando la mejor lucha contra este problema, al evitar que se generen estos casos de difícil manejo y tratamiento. Estas importantes medidas son:^{10,38,50}

1. *Recomendar tratamientos estandarizados de corta duración* para todos los enfermos iniciales.
2. *Recomendar tratamientos directamente supervisados.*
3. *Utilizar los fármacos antituberculosos asociados en la misma tableta.*
4. *Reducir al mínimo la influencia del sector privado en el tratamiento y manejo de la TB.*
5. *Conseguir que el tratamiento sea completamente gratuito* para el enfermo.
6. *Implantar un buen PCT que abarque a todo el país y demuestre su efectividad a lo largo de los años.*

Realmente, un buen PCT debería encargarse de implantar, entre otras, las medidas referidas previamente y, con el tiempo, reducir al mínimo el serio problema de la MDR en el mundo.

BIBLIOGRAFIA

1. Caminero JA. Resistencia primaria a fármacos antituberculosos. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 30-36.
2. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Unit, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (10): S231-S279.
3. Cowley R, Briney R. Primary drug resistant tuberculosis in Vietnam veterans. *Am Rev Respir Dis* 1970; 101: 703.
4. Kim SJ, Kim SC, Bai GM. Drug resistance Mycobacterium tuberculosis isolated from patients with pulmonary tuberculosis discovered in the fourth nation-wide tuberculosis prevalence survey in 1980 in Korea. *Tuberc Respir Dis* 1982; 29: 1-10.
5. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance as the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 423-430.
6. Riska PF, Jacobs WR Jr, Alland D. Molecular determinants of drug resistance in tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4 (2): S4-S10.
7. Rouse DA, Morris SL. Molecular mechanisms of isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis. *Infect Immun* 1995; 63: 1427-1433.
8. Ad Hoc Committee on the Scientific Assembly on Microbiology, Tuberculosis, and Pulmonary Infections. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-1374.
9. International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. Committee of Treatment. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988; 63: 64.
10. World Health Organization. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World: The WHO / IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance 1994-1997. WHO/TB/97.229. Geneva: World Health Organization, 1997.
11. Becerra MC, Bayona J, Freeman J, Farmer PE, Kim JY. Redefining MDR-TB transmission 'hot spot'. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(5): 387-394.
12. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, et al. Global surveillance for anti-tuberculosis drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998; 338: 1641-1649.
13. World Health Organization. WHO report on the tuberculosis epidemic. WHO/TB/97.224. Geneva: World Health Organization, 1997.
14. Ausina V. Tuberculosis multirresistente. Puntualizaciones y reflexiones sobre un tema polémico y de candente actualidad. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 15-18.
15. March P. La transmisión de la resistencia al Mycobacterium tuberculosis en los infectados por el VIH. La llamada tercera epidemia del VIH. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 98-100.
16. Canetti G, Kreis B, Thibier R, Gay PH, Le Lirzin M. Données actuelles sur la résistance primaire dans la tuberculose pulmonaire de l'adulte in France. Deuxième enquête. *Rev Tuberc Pneumol* 1967; 31: 433-474.
17. March P. Resistencias primarias y secundarias a las drogas antituberculosas. *Revista IBYS* 1970; 28: 137-174.
18. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2001. World Health Organization, Geneva 2002.
19. Davies PDO. Tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 497.
20. Styblo K. Epidemiology of Tuberculosis. Royal Netherlands Tuberculosis Association Selected Papers. Royal Netherlands Tuberculosis Association, The Hague.

21. American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1371-1395.
22. Middlebrook G. INH resistance and catalase activity of the tubercle bacilli. *Am Rev Tuberc* 1954; 69: 471-472.
23. Cohn ML, Oda U, Kovitz C, Middlebrook G. Studies on isoniazid and tubercle bacilli: the isolation of isoniazid-resistant mutants in vitro. *Am Rev Tuberc* 1954; 70: 465-475.
24. Cohn ML, Kovitz C, Oda U, Middlebrook G. Studies on isoniazid and tubercle bacilli: the growth requirements, catalase activities, and pathogenic properties of isoniazid-resistant mutants. *Am Rev Tuberc* 1954; 70: 641-664.
25. Schmidt LH, Grover AA, Hoffmann R, Rehm J, Sullivan R. The emergence of isoniazid-sensitive bacilli in monkeys inoculated with isoniazid-resistant strains. *Trans 17th Conference on Chemotherapy of Tuberculosis, VA-Armed Forces*. 1958; p. 264.
26. Steiner P, Rao M, Victoria MS, Hunt J, Steiner M. A continuing study of primary drug-resistant tuberculosis among children observed at the Kings County Hospital Medical Center between the years 1961 and 1980. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 425-428.
27. Snider DE, Kelly GD, Thompson NJ, Kilburn JD, Good RC. Infectiousness and pathogenicity of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123 (Suppl 2): 254.
28. Adler GA, Lynne-Davies P, Truant JP, Muller BF. Primary drug resistant in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123 (Suppl. 2): 256.
29. Pitchenik AE, Burr J, Laufer M, Miller G, Cacciatore R, Bigler WJ, et al. Outbreaks of drug-resistant tuberculosis at AIDS centre. *Lancet* 1990; 336: 400-401.
30. Centers for Disease Control. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to health care workers and HIV-infected patients in an urban hospital - Florida. *MMWR* 1990; 39: 718-772.
31. Center for Disease Control. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons - Florida and New York, 1988-1991. *MMWR* 1991; 40: 585-591.
32. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, Crawford JT, Williams J, Dordillo EM, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1514-1521.
33. Centers for Disease Control. National action Plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992; 41: RR-11: 5-8.
34. Fischt MA, Daikos GL, Uttamchandani RB, Poblete RB, Moreno JN, Reyes RR, et al. An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1992; 117: 177-183.
35. Clancy L. Transmisibilidad de la tuberculosis. *Bol Unión Int Tuberc Enf Resp* 1990, 65:77-78.
36. Riley RL, Mills CC, O'Grady F, Sultan LU, Wittsadt F, Shivpuri DN. Infectiousness of air tuberculosis ward. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:511- 525.
37. Snider DE Jr, Kelly GD, Cauthen GM, Thompson NJ, Kilburn JO. Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 125- 132.
38. Caminero JA. Origen, presente y futuro de la resistencias en tuberculosis. *Archivos de bronconeumología* 2001; Vol 37, Num 1. 35-42.
39. Edwards D, Kirkpatrick CH. The immunology of mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1062-1071.
40. Dannenberg AM. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989; 11: S369-S378.
41. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Schmidheini T, Bodmer T. Direct, automated detection of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by polymerase chain reaction and single-strand conformation polymorphism analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2054-2058.
42. Ohno H, Koga H, Kuroita T, Tomono K, Ogawa K, Yanagihara K, et al. Rapid prediction of rifampin susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 2057-2063.
43. Morris S, Bai G, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. Molecular mechanisms of multiple drug resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 1995; 171: 954-960.
44. Williams DL, Waguespack C, Eisenach K, Crawford JT, Portaels F, Salfinger M, et al. Characterization of rifampin-resistance in pathogenic mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2380-2386.
45. Zhang Y, Heym B, Allen B, Young D, Cole S. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992; 358: 591-593.
46. Kelley CL, Rouse DA, Morris SL. Analysis of *aphC* gene mutations in isoniazid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2057-2058.

47. Sreevatsan S, Pan X, Zhang Y, Deretic V, Musser JM. Analysis of the oxyR-ahpC region isoniazid resistant and -susceptible Mycobacterium tuberculosis complex organisms recovered from diseased humans and animals in diverse localities. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 600- 606.
48. Mdluli K, Slayden RA, Zhu Y, Ramaswamy S, Pan X, Mead D, et al. Inhibition of a Mycobacterium tuberculosis betaketoacyl ACP synthase by isoniazid. Science 1998; 280: 1607-1610.
49. Telenti A, Honore N, Bernasconi C, March J, Ortega A, Heym B, et al. Genotypic assessment of isoniazid and rifampin resistance in Mycobacterium tuberculosis: a blind study at reference laboratory level. J Clin Microbiol 1997; 35: 719-723.
50. Caminero JA. Transmisibilidad y patogenia de la tuberculosis multirresistente. XIV Congreso Centroamericano y del Caribe de Neumología. Managua, Nicaragua, 15 de Marzo del 2000

● LA PROTEINA C REACTIVA PREDICE EL RIESGO LUEGO DE UN ACCIDENTE CEREBROVASCULAR



Dr. Mario Di Napoli

Neurólogo Consultor, Departamento de Neurología y Neurorrehabilitación, Casa di Cura Villa Pini d'Abruzzo.
Ultimo trabajo publicado: *C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor*, Stroke 32(4):917-924, 2001.

Chieti, Italia (**especial para SIIC**)

La concentración de proteína C reactiva se relaciona con el riesgo de un nuevo evento en pacientes que padecieron un accidente cerebrovascular isquémico, según explicó el **doctor Mario Di Napoli** en una entrevista exclusiva con **SIIC**.

El **doctor Di Napoli** analizó el valor pronóstico de las concentraciones de proteína C reactiva en 128 pacientes que habían sufrido un infarto cerebral. Los resultados fueron validados posteriormente en otra muestra de 65 personas.

Los resultados del estudio mostraron que las concentraciones de este marcador superiores a 1.5 mg/dL en el momento del alta se asociaron con un riesgo significativamente elevado de recurrencia y de muerte en el año posterior. La concentración de proteína C reactiva, explicó el **doctor Di Napoli**, resulta un factor predictor más útil que la evaluación de los factores de riesgo estándar.

El experto detalló estas conclusiones y sus consecuencias en su diálogo con **SIIC**. Sus trabajos anteriores fueron publicados en las revistas Stroke, Neurology, Circulation y Archives of Internal Medicine, entre otras.

SIIC: Doctor Di Napoli, ¿cuáles son los hallazgos previos acerca de a relación entre las concentraciones de proteína C reactiva y el riesgo de accidente cerebrovascular?

Dr. Mario Di Napoli: Actualmente, nos estamos moviendo más allá de los factores de riesgo convencional. Por ejemplo, muchos individuos con concentraciones normales de colesterol sufrirán infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares isquémicos. El conocimiento del papel de la inflamación en las enfermedades de los seres humanos está aumentando continuamente, y con ese conocimiento aparece la oportunidad de dirigir las terapias a blancos no conocidos previamente.

El papel de la inflamación en las enfermedades cardiovasculares, incluyendo la aterosclerosis y los síndromes coronarios agudos, se ha discutido y estudiado ampliamente en los últimos años, pero no se conoce bien la influencia correspondiente en el accidente cerebrovascular isquémico. Sin embargo, existen muchas señales de una respuesta inflamatoria en el accidente cerebrovascular isquémico, como por ejemplo las concentraciones aumentadas de citoquinas inflamatorias, fibrinógeno y proteína C reactiva.

La importancia de la inflamación en las lesiones arteriales es de gran interés para aquellos que estudian y tratan las enfermedades cardiovasculares. En el Physician's Health Study, por ejemplo, el riesgo relativo de un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular aumentó con las concentraciones de proteína C reactiva desde los valores mínimos a los máximos dentro del rango normal, y estas concentraciones de proteína C reactiva resultaron ser un marcador significativo, con mayor valor predictivo que las concentraciones de colesterol de LDL en la misma población.

Los datos posteriores mostraron que a medida que las concentraciones de proteína C reactiva aumentaban de un valor normal bajo a uno normal alto, predecían el accidente cerebrovascular o la formación de placas inestables en la circulación carotídea, mientras que el colesterol de LDL no fue un factor de riesgo importante.

SIIC: ¿Cuáles eran las principales características de los pacientes estudiados?

M.D.N.: Nuestra población de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico era una cohorte seleccionada, en el ámbito hospitalario, de personas de edad relativamente avanzada, con un porcentaje elevado de múltiples factores de riesgo aterogénico y comorbilidades cardiovasculares.

Adoptamos un criterio de inclusión estricto, para evitar a los posibles factores de confusión que pudiesen aumentar las concentraciones de proteína C reactiva. Las conclusiones del estudio, entonces, podrían no ser aplicables al espectro completo de pacientes con accidente cerebrovascular: los pacientes con distintas enfermedades inflamatorias podrían tener un mecanismo vascular diferente que llevara a la trombosis.

Sin embargo, las características demográficas, la distribución de los factores de riesgo, y el pronóstico de nuestra muestra eran similares a los de un registro reciente de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico en la población italiana. Desde este punto de vista, nuestra cohorte es una muestra representativa de la población con accidente cerebrovascular isquémico en Italia. Además, hemos validado prospectivamente nuestros hallazgos en otra muestra de pacientes con el mismo cuadro, para estar seguros de que nuestros resultados pueden generalizarse más allá del grupo estudiado.

SIIC: ¿Cómo se determinaron las concentraciones de proteína C reactiva, y con qué frecuencia se evaluó este parámetro?

M.D.N.: En nuestra unidad de atención de accidentes cerebrovasculares, los pacientes son sometidos a un proceso de obtención de muestras de sangre especial, incluido en el protocolo de rastreo. Las muestras de sangre se obtienen en el ingreso, en las 24 horas posteriores al diagnóstico del accidente cerebrovascular, a las 48 y 72 horas, y en el momento del alta. Cuando es posible, se realiza un análisis de la evolución de los marcadores de la inflamación en el tiempo.

En mi opinión, es importante el uso de un ensayo ultrasensible para la determinación de la proteína C reactiva, que permita también una medida precisa de las concentraciones en el rango normal a bajas. Desde este punto de vista, nosotros utilizamos medidas nefelométricas cinéticas a tiempo fijo, utilizando un anticuerpo monoclonal unido a partículas de poliestireno. El procedimiento de determinación está estandarizado y automatizado, y tiene una baja variabilidad analítica entre ensayos e intraensayo. Existe un estándar excelente, aceptado internacionalmente, que permite establecer comparaciones entre distintos laboratorios. El ensayo comercial no es costoso, y se puede utilizar con los equipos normalmente presentes en los laboratorios hospitalarios o externos; por lo tanto el rastreo de este predictor del riesgo vascular sería práctico en muchos entornos clínicos.

SIIC: ¿Cómo se correlacionaron las concentraciones de proteína C reactiva con otros factores predictores conocidos?

M.D.N.: Los datos de nuestra base en construcción brindan una confirmación epidemiológica del valor predictivo de la concentración de proteína C reactiva, y muestran que en estos pacientes que sufren un primer accidente cerebrovascular isquémico, el riesgo relativo de una recurrencia o de muerte aumenta de manera importante entre quienes presentan concentraciones mayores del marcador. Este hecho es aún más evidente en los pacientes con elevaciones persistentes del marcador hasta el alta, aún cuando se consideran otros factores predictores del riesgo conocidos (como la gravedad de la isquemia, la fibrilación auricular, la enfermedad coronaria, etcétera).

Este resultado ha llevado a los investigadores reconocer cada vez más a la placa inestable e inflamada como predictora de un riesgo aumentado. Los datos de otros estudios muestran una elevada coincidencia, en diferentes poblaciones en todo el mundo. El fenómeno de la respuesta de fase aguda después del accidente cerebrovascular, evidenciado por las concentraciones de proteína C reactiva, está claramente prediciendo el riesgo vascular.

Clínicamente, las concentraciones de proteína C reactiva nos permite identificar a los pacientes que realmente tienen un riesgo elevado. La evaluación simultánea de este marcador, los parámetros lipídicos estándar, la gravedad del accidente cerebrovascular, los factores de riesgo aterogénico y las comorbilidades cardiovasculares reveló que el más fuerte predictor de los resultados adversos en toda la cohorte era la concentración de proteína C reactiva en el momento del alta, que se asoció con un riesgo relativo de aproximadamente 9.

La proteína C reactiva en el alta fue un factor predictor independiente de la muerte, la muerte por causas vasculares, y los eventos cardiovasculares no mortales. El riesgo relativo de un evento recurrente aumenta marcadamente aún entre aquellos con bajo riesgo, que no presentan hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo, diabetes, o enfermedad coronaria, fibrilación auricular, etcétera.

SIIC: ¿Cómo se estableció el valor de corte de 1.5 mg/dL?

M.D.N.: Para establecer el valor de corte entre las concentraciones altas y bajas, se relacionaron los percentilos de los valores de concentraciones de proteína C reactiva y las tasas correspondientes de los eventos analizados, mediante una curva ROC. El valor de proteína C reactiva que mostró mayores probabilidades en la prueba de chi-cuadrado, en la curva con mayor área, fue establecido como punto de corte entre las concentraciones normales y las elevadas. Este valor de corte se probó luego en una cohorte de validación independiente.

Los pacientes con concentraciones de proteína C reactiva mayores a 1.5 mg/dL en el alta, en ausencia de otras posibles causas de elevación de los reactantes de fase aguda, presentaron una evolución significativamente peor. Las variaciones en las concentraciones de la proteína C reactiva en el accidente cerebrovascular isquémico no fueron analizadas en detalle previamente. Los pacientes con valores persistentemente elevados o en aumento desde la admisión hasta el alta tuvieron un pronóstico peor.

SIIC: ¿Cuál es el mecanismo fisiológico que explica el aumento de la concentración de este marcador después del accidente cerebrovascular, y su relación con la evolución?

M.D.N.: La proteína C reactiva podría reflejar la inflamación relacionada con la fisiopatología del accidente cerebrovascular isquémico. Sin embargo, muchos pacientes (aproximadamente el 25%) presentaban concentraciones normales de este marcador después del accidente cerebrovascular, lo que indica que la isquemia en sí no induce una respuesta de fase aguda completa.

Al examinar la respuesta inflamatoria en el accidente cerebrovascular, debemos concentrarnos en las múltiples vías de activación de las citoquinas: desde las neuronas y células de la glía del área de la isquemia, la pared de los vasos, las líneas de monocitos y macrófagos, y los adipocitos, una fuente importante de producción de IL-6 y TNF. La integración de estas vías en el hígado da como resultado la reacción de fase aguda, que ahora medimos como un fenómeno de la proteína C reactiva. Inicialmente, pensábamos que la proteína C reactiva nos estaba dando poco más que una medida de las funciones de las citoquinas. Pero ahora, parece ser un factor importante en el proceso.

Los mecanismos que pueden llevar al inicio de esta reacción inflamatoria pueden ser múltiples, como el reclutamiento de los monocitos por parte de la proteína C reactiva, el hecho de que ésta permita la entrada de LDL en los macrófagos, la activación del complemento, la expresión de moléculas de adhesión celular, y cambios en la reactividad del endotelio. Sin embargo, la razón fisiopatológica para la asociación entre la proteína C reactiva y el pronóstico es hoy incierta. La predisposición genética, los factores del entorno tales como la infección, las alteraciones inmunológicas que causan la ruptura o el crecimiento del ateroma, y otras enfermedades presentes, son todas variables importantes en la respuesta inflamatoria individual.

Algunos pacientes podrían estar predispuestos a la activación intensa de la inflamación en respuesta a una variedad de estímulos, como el accidente cerebrovascular. El desarrollo de la lesión aterosclerótica comienza con una cierta perturbación del endotelio, con un movimiento de las LDL oxidadas y la migración de leucocitos debida a la adhesión endotelial. La lesión se hace más significativa, con cambios lipídicos y adhesión de plaquetas, junto con una mayor invasión de macrófagos y linfocitos T. Las metaloproteinasas y las enzimas producidas por las células inmunológicas activadas de la lesión finalmente causan su ruptura. Desde este punto de vista, los pacientes con accidente cerebrovascular cuyo sistema inmunológico reacciona más intensamente podrían tener un mayor riesgo de eventos posteriores. Las concentraciones de proteína C reactiva podrían identificar a estos pacientes, quienes podrían tener el mayor riesgo de un evento vascular posterior o de muerte, y para quienes una terapia más agresiva o la vigilancia clínica serían apropiadas.

SIIC: ¿Cuáles son las consecuencias de estos hallazgos sobre la práctica clínica? ¿Cuál debería ser la importancia de la determinación de este marcador en los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico?

M.D.N.: El riesgo de muerte o de nuevo evento vascular es relativamente elevado en el primer año después de un accidente cerebrovascular isquémico. La edad avanzada, las patologías cardiovasculares presentes, la hipertensión arterial, la fibrilación auricular, y la diabetes mellitus se

asocian con el riesgo de muerte y de nuevos eventos vasculares, pero la sensibilidad y especificidad de estos factores de riesgo son bajas. En los pacientes con un riesgo leve a moderado, la predicción de los eventos futuros sobre la base de los marcadores clínicos es pobre.

La persistencia de un riesgo elevado de muerte o de un nuevo accidente en el primer año después del primero presenta la posibilidad de que persistan factores subclínicos. Los datos del Villa Pini Stroke Data Bank muestran que en los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, el riesgo relativo de un nuevo evento o de muerte aumenta marcadamente en presencia de concentraciones elevadas persistentes de proteína C reactiva en el momento del alta.

Clínicamente, las concentraciones de proteína C reactiva nos ayudarán a identificar a aquellos que realmente tienen un riesgo elevado. El uso del rastreo de las concentraciones de proteína C reactiva, como complemento de la evaluación estándar de los pacientes con accidente cerebrovascular, nos ayudará a predecir el riesgo de recurrencia o de muerte, y tal vez brindará un nuevo método para dirigir la terapia en el marco de la prevención secundaria.

Las observaciones del doctor Di Napoli indican que la concentración de proteína C reactiva en los pacientes con isquemia cerebral es un importante factor predictor del riesgo posterior, y que debería ser considerada en su evaluación clínica

EL REGIMEN DE ADMINISTRACION DE BENZODIAZEPINAS EN LA ABSTINENCIA DEL ALCOHOL



Dr. Jean-Bernard Daeppen

Director del Centro de Tratamiento del Alcoholismo, Universidad de Lausanne.

Ultimo trabajo publicado: *Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial*, Archives of Internal Medicine 162:1117-1121, 2002.

Lausanne, Suiza (**especial para SIIC**)

La administración de benzodiazepinas en dosis determinadas según los síntomas del paciente es eficaz en la abstinencia del alcohol, según demostró el **doctor Jean-Bernard Daeppen**. El investigador explicó en una entrevista con **SIIC** que **"las dosis fijas se asocian con una medicación innecesaria en aproximadamente el 40% de los pacientes"**.

Actualmente, las benzodiazepinas en dosis fijas son la terapia de elección en los pacientes que abandonan el consumo de alcohol y presentan un síndrome de abstinencia. El **doctor Daeppen** y sus colaboradores probaron un régimen diferente, en el cual los fármacos se administraron solamente ante la aparición de síntomas que indican su necesidad.

El trabajo incluyó a 117 pacientes, que fueron asignados al azar al régimen basado en los síntomas o al régimen habitual. En el primer caso, se administró oxazepam en respuesta a la aparición de signos de abstinencia; y en el segundo se administraron dosis de la droga cada seis horas.

El 39% de los pacientes en el primer grupo recibió la droga, en comparación con el 100% del grupo control. La dosis promedio administrada además fue más baja (37 miligramos, en comparación con 231 miligramos). La duración del tratamiento fue de 20 horas en el grupo tratado según los síntomas, y de 62 horas en el control.

El **doctor Daeppen** concluyó que este régimen es seguro, cómodo y apropiado, conceptos que explicó en su diálogo con **SIIC**. Sus trabajos de investigación anteriores fueron publicados en las revistas Archives of Internal Medicine, Alcohol and Alcoholism y American Journal of Psychiatry, entre otras.

SIIC: Doctor Daeppen, ¿cuáles son los beneficios de la administración de benzodiazepinas en la abstinencia del alcohol? ¿Qué ventajas presenta el oxazepam en particular?

Dr. Jean-Bernard Daeppen: Utilizando una aproximación basada en las evidencias en la revisión de la bibliografía científica sobre el tratamiento de la abstinencia del alcohol, el doctor Michael Smith-Mayo y sus colegas publicaron una guía de procedimiento para el manejo farmacológico de la retirada del alcohol, para la American Society of Addiction Medicine (en la revista JAMA, en 1997). Estas guías de procedimiento clínico apoyan el uso de las benzodiazepinas como primera elección en el tratamiento farmacológico de la abstinencia del alcohol.

Sin dudas, los estudios de grado I (ensayos con controles de asignación al azar) coinciden con las evidencias de que las benzodiazepinas tienen una mayor eficacia en comparación con otros fármacos en la reducción de la tasa de síntomas graves de abstinencia del alcohol, es decir, convulsiones y *delirium tremens*. Además, las benzodiazepinas tienen un perfil de administración más seguro, un mayor margen de tolerancia y menos efectos adversos, en comparación con otras familias de medicamentos. Estas guías de procedimiento también indican que las benzodiazepinas de vida media intermedia a prolongada deberían preferirse a las de acción corta, en el tratamiento farmacológico de la abstinencia del alcohol.

Entre las benzodiazepinas, la elección del oxazepam está dada por su elevado perfil de tolerancia en individuos con alteraciones de la función hepática, debido a su excreción urinaria. Además, el oxazepam se caracteriza por tener una vida media de duración intermedia, de 8 horas, y raramente se la utiliza como droga recreacional.

**SIIC: ¿Podría describir el régimen basado en los síntomas que utilizaron en este estudio?
¿Cómo se determinó la necesidad de la medicación en cada caso?**

J.B.D.: El régimen basado en los síntomas es un régimen de medicación “según sea necesario”, que tiene dos beneficios potenciales. En primer lugar, permite controlar estrechamente los requerimientos de benzodiazepinas en individuos que experimentan una abstinencia grave, cuyos síntomas a menudo se controlan con dosis muy elevadas de estas drogas. En segundo lugar, evita la hipersedación cuando las benzodiazepinas no son necesarias, lo cual se ha demostrado que preocupa al 60% de los bebedores activos dependientes del alcohol en este estudio.

Para cada paciente incluido, la necesidad del medicamento fue evaluada utilizando una medida bien validada y estandarizada, el formulario reducido del Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-Ar). Esta herramienta consta de diez ítems, se aplica en dos minutos, y evalúa signos y síntomas habitualmente observados durante la retirada del alcohol, como temblor, náuseas, ansiedad, cefalea, insomnio o alucinaciones.

SIIC: ¿Recibieron los pacientes algún otro tipo de terapia?

J.B.D.: A fin de tener un retrato claro de los efectos del régimen con oxazepam en los síntomas de la abstinencia, los pacientes que recibían medicamentos que pudiesen afectar estos síntomas fueron excluidos (pacientes que recibiesen benzodiazepinas, barbitúricos o clometiazol).

Los pacientes que participaron en el estudio fueron sometidos a un examen médico completo, y se les prescribió un régimen de vitamina B1 (tiamina), en dosis de 300 miligramos por día. Aquellos que tuviesen al menos un signo de Wernicke-Korsakoff (oftalmoplejía, nistagmo, confusión) recibieron una perfusión de tiamina (300 a 600 miligramos diarios).

SIIC: El grupo tratado con el régimen basado en los síntomas recibió dosis menores de oxazepam que el grupo control. ¿Implica esto que las dosis fijas son excesivas?

J.B.D.: Sí; el principal hallazgo de este estudio es que las dosis fijas se asociaron con una medicación innecesaria en aproximadamente el 40% de los pacientes incluidos en el estudio. Sin embargo, dado que se excluyeron del trabajo los pacientes que utilizaban diariamente medicamentos que pudiesen interferir, los que presentaban morbilidad cognitiva, psiquiátrica o médica, y los que tuviesen una dependencia de los opiáceos o los estimulantes, los hallazgos no pueden generalizarse a todos los pacientes tratados por abstinencia del alcohol ni a cualquier entorno clínico.

SIIC: ¿Se observaron diferencias en la incidencia de efectos adversos?

J.B.D.: Esta es una pregunta difícil de responder, y el poder estadístico del trabajo puede no ser suficiente para contestarla con exactitud. Mientras que la intensidad de los síntomas de abstinencia fue similar en ambos grupos (los puntajes promedio en el CIWA-Ar fueron parecidos), un paciente en el grupo tratado a partir de los síntomas padeció convulsiones, y ninguno las tuvo en el régimen fijo. Aunque no existen certezas, este episodio de convulsiones podría también haberse observado en el grupo tratado con dosis fijas, ya que apareció en las primeras dos horas después de la admisión en el programa, antes de que se administrara ninguna medicación (cualquiera hubiese sido el grupo al cual se hubiese asignado al paciente).

Además, a fin de excluir la posibilidad de que las dosis más bajas de benzodiazepinas en los pacientes tratados según sus síntomas pudiesen incrementar el riesgo de ansiedad, se realizaron determinaciones que indicaron perfiles similares de bienestar en ambos grupos.

SIIC: ¿Cuál será el impacto de estos hallazgos en las terapias actuales para la abstinencia del alcohol?

J.B.D.: Las enfermeras a cargo de monitorear el régimen de oxazepam en las dos clínicas en las cuales se desarrolló el estudio continuaron utilizando espontáneamente el régimen basado en los síntomas, después de completado el trabajo. Se considera que este régimen es más cómodo para el paciente (ya que evita la hipersedación) y obliga a un control más estricto de los síntomas de abstinencia del paciente, lo cual probablemente aumenta su seguridad.

La inclusión de un régimen basado en los síntomas en la práctica clínica incluye el monitoreo de los puntajes del CIWA-Ar entre cuatro y seis veces al día durante los primeros cinco días, y la adaptación de la medicación de acuerdo con los mismos. Con el oxazepam, serían 15 miligramos para los puntajes del CIWA-Ar de 8 a 15, y 30 miligramos para los puntajes mayores. Para los pacientes con puntajes elevados aún bajo las dosis de medicamento óptimas debería considerarse el ingreso a un hospital general.

SIIC: ¿Cómo podría mejorarse este tratamiento?

J.B.D.: Las investigaciones futuras deberían ayudar a reconocer a los pacientes con riesgo elevado de padecer una abstinencia grave al alcohol, es decir, síntomas de convulsiones y delirio. Los individuos en riesgo deberían ser controlados estrechamente utilizando una herramienta estandarizada como el CIWA-Ar.

Otro refinamiento del tratamiento podría ser el de considerar el desarrollo de estrategias que permitan generalizar el régimen dependiente de los síntomas a otros entornos médicos, en especial a los pacientes hospitalizados y a los pacientes con elevado riesgo de abstinencia, como por ejemplo los dependientes de las benzodiazepinas.

El régimen de administración de benzodiazepinas probado por el doctor Daepfen parece ser más seguro y apropiado en el tratamiento de la abstinencia del alcohol. Con algunos ajustes, como señala el experto, podrá ser trasladado a la práctica clínica.