Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Colección Trabajos Distinguidos Serie Clínica Médica

Volumen 9, Número 1, Junio 2003

Expertos Invitados

TRATAMIENTO DEL SINDROME DE INTESTINO IRRITABLE: REVISION DE ESTUDIOS ALEATORIZADOS CONTROLADOS

Ron L. Akehurst, BSc
Columnista Experto de SIIC

Institucion:
School of Health and Related Research (ScHARR), University of Sheffield, Reino Unido., Sheffield, Yorkshire, Reino Unido

El síndrome de intestino irritable (SII) es el trastorno intestinal funcional más frecuente y afecta a aproximadamente el 20% de la población. Es una entidad que se caracteriza por dolor abdominal relacionado con la defecación, o modificaciones en el hábito intestinal y con características de alteraciones de la evacuación y distensión en ausencia de anomalías demostrables. Existen 3 subgrupos: un tercio de los pacientes experimenta constipación, un tercio presenta diarrea y el resto sufre constipación y diarrea de manera alternada. La variedad de intervenciones utilizadas en la terapia del SII es muy amplia; incluyen antiespasmódicos, agentes que incrementan el volumen de la masa fecal, drogas psicotrópicas y psicoterapias. Una cantidad importante de investigaciones se llevó a cabo para determinar la eficacia de estas intervenciones. Varias revisiones sobre tratamientos del SII han sido publicadas (Pace y colaboradores,[2] Pittler y Ernst,sup>3 Poynard y colaboradores[4]) y todas destacaron las deficiencias de los estudios sobre el SII. Más recientemente, Jailwala y colaboradores, 5 publicaron una revisión sistemática de trabajos aleatorizados controlados sobre terapias farmacológicas para el SII. Los autores informan la existencia de evidencia que sustenta la eficacia de los relajantes de del músculo liso cuando el dolor abdominal es el síntoma predominante.

También comunicaron que la loperamida es eficaz en el terapia de la diarrea.

Nuevamente, en esta revisión, los autores mencionana las limitaciones metodológicas de los estudios sobre SII.

El propósito del presente artículo fue evaluar la calidad de los trabajos aleatorizados controlados publicados que estudian la eficacia de los terapias para el SII. La intención no fue realizar una revisión sistemática de los estudios sobre SII, sino enfocar la evaluación de la calidad de los ensayos aleatorizados controlados publicados sobre las terapias del SII. La búsqueda bibliográfica se realizó en la Biblioteca Cochrane, Base de Datos de Resúmenes de Reseñas sobre Eficacia (DARE), Medline y Embase.

Sólo fueron incluidos los ensayos considerados realmente aleatorizados y publicados en revistas evaluadas por pares. Formaron parte del análisis los materiales publicados en inglés, francés, alemán, italiano y castellano. En total identificamos 45 estudios sobre terapias del SII que describieron ensayos aleatorizados controlados (EAC). Las medidas de resultados utilizados en los trabajos incluyeron la evaluación global de los síntomas por parte del paciente o el médico, dolor abdominal, constipación, diarrea y distensión abdominal.

Los criterios de Jadad[1] fueron aplicados para evaluar la calidad de estos estudios. Los criterios incluyen descripción adecuada de la aleatorización, doble ciego y descripción de las suspensiones y deserciones. Los criterios de Jadad conforman una lista de valoración reconocida y ampliamente aceptada utilizada en la evaluación de la calidad de los EAC. También están disponibles otras listas de valoración más complicadas. Sin embargo,

parece que muy pocos trabajos pueden responder a una lista de criterios más rigurosa. De los 45 EAC identificados, sólo 6 cumplieron los 3 criterios definidos por Jadad y colaboradores.

Respecto a la aleatorización, sólo 6 de los 45 estudios describieron el método utilizado.

Aunque no fue informado, los otros ensayos probablemente hayan utilizado un método apropiado de aleatorización y simplemente no lo describieron. El método de aleatorización es el componente de los criterios de Jadad que la mayoría de los estudios no cumple. El empleo de métodos de aleatorización inapropiados pueden introducir una fuente de sesgos. Por lo tanto, es importante que los trabajos informen el método empleado en la distribución aleatoria de los pacientes.

Sólo 4 de los 45 estudios no se efectuaron a doble ciego. El doble ciego, donde tanto el investigador como el paciente desconocen el tratamiento recibido, es particularmente importante en los ensayos sobre SII debido a que la respuesta al placebo es muy elevada. En las intervenciones con administración de comprimidos, el doble ciego presenta pocas dificultades, dado que el placebo puede tener la misma apariencia que la droga en estudio. Las intervenciones psicoterapéuticas implicarían mayores dificultades respecto al doble ciego. Aunque los pacientes y terapeutas no podrían desconocer el tipo tratamiento, el empleo de un asesor que sí lo ignorara podría ser incoroporado en el diseño del trabajo.

La descripción de suspensiones y deserciones comprenden el tercer componente de los criterios de Jadad. Sólo 1 de los 45 estudios no ofreció información respecto de lo anterior. Los pacientes suspenden o abandonan los ensayos por diversos motivos. Por ejemplo, la terapia puede producir efectos adversos desagradables que inducen al paciente a suspender el terapia. Los pacientes también pueden desilusionarse del tratamiento cuando consideran que no se producen mejorías en su patología. En constraste, si los síntomas desaparecen, la terapia puede ser interrumpida debido a que se considera que ya no es necesaria. Los pacientes con SII frecuentemente experimentan síntomas cíclicos; por lo tanto, pueden estimar que el tratamiento no es necesario durante los períodos en que se encuentran asintomáticos.

En nuestra revisión, sólo 6 de los 45 EAC identificados alcanzaron los 3 componentes de los criterios de Jadad. De estos 6 estudios, 2 trataron sobre agentes que incrementan el volumen de la masa fecal, 2 sobre drogas antiespasmódicas o anticolinérgicas y 2 sobre agentes antidepresivos o psicotrópicos. El hecho de que sólo 6 trabajos hayan cumplido con un conjunto relativamente mínimo de criterios indica que la calidad de la evidencia actual es pobre.

Desde nuestra revisión, varios EAC sobre terapias del SII han sido publicados. Por ejemplo, Camilleri y colaboradores[6] informaron sobre un importante EAC a doble ciego con alosteron. Este estudio comprendió los 3 componentes de los criterios de Jadad ya que informó un método de aleatorización apropiado, utilizó doble ciego y ofreció una descripción adecuada de interrupciones y abandonos. Otro trabajo reciente realizado por Müller-Lissner y colaboradores[7] investigó la eficacia del tegaserod para la terapia del SII. El estudio también cumplió con los 3 componentes de los criterios de Jadad. Ambos ensayos comunican resultados prometedores para el alivio de los síntomas del SII.

Aparte de los componentes de los criterios de Jadad, es importante que los estudios sobre SII también incorporen otros aspectos salientes del diseño de trabajos. Los estudios sobre SII deben durar un mínimo de 12 semanas para que permita tomar en cuenta la naturaleza cíclica del SII. Todos los pacientes de un ensayo sobre SII deben provenir del mismo ámbito y ser agrupados de acuerdo con la intensidad y duración de los síntomas. También son necesarias medidas de resultados claras y bien definidas.

Por último, todos los pacientes deben ser sometidos a vigilancia activa durante la extensión del estudio.

En el presente, existen pocos trabajos que ofrezcan evidencia convincente acerca de la eficacia en el tratamiento del complejo sintomatológico del SII. En nuestro estudio, aunque 45 EAC fueron identificados, pocos fueron de buena calidad. Los criterios de Jadad proveen una herramienta simple para valorar de manera crítica la calidad de

trabajos, aunque los investigadores deben considerar cuidadosamente diversos aspectos del diseño del estudio cuando investigan terapias para el SII.

En total identificamos 45 estudios sobre terapias del SII que describieron ensayos aleatorizados controlados (EAC). Las medidas de resultados utilizados en los trabajos incluyeron la evaluación global de los síntomas por parte del paciente o el médico, dolor abdominal, constipación, diarrea y distensión abdominal.

Los criterios de Jadad[1] fueron aplicados para evaluar la calidad de estos estudios. Los criterios incluyen descripción adecuada de la aleatorización, doble ciego y descripción de las suspensiones y deserciones. Los criterios de Jadad conforman una lista de valoración reconocida y ampliamente aceptada utilizada en la evaluación de la calidad de los EAC. También están disponibles otras listas de valoración más complicadas. Sin embargo, parece que muy pocos trabajos pueden responder a una lista de criterios más rigurosa. De los 45 EAC identificados, sólo 6 cumplieron los 3 criterios definidos por Jadad y colaboradores.

Respecto a la aleatorización, sólo 6 de los 45 estudios describieron el método utilizado.

Aunque no fue informado, los otros ensayos probablemente hayan utilizado un método apropiado de aleatorización y simplemente no lo describieron. El método de aleatorización es el componente de los criterios de Jadad que la mayoría de los estudios no cumple. El empleo de métodos de aleatorización inapropiados pueden introducir una fuente de sesgos. Por lo tanto, es importante que los trabajos informen el método empleado en la distribución aleatoria de los pacientes.

Sólo 4 de los 45 estudios no se efectuaron a doble ciego. El doble ciego, donde tanto el investigador como el paciente desconocen el tratamiento recibido, es particularmente importante en los ensayos sobre SII debido a que la respuesta al placebo es muy elevada. En las intervenciones con administración de comprimidos, el doble ciego presenta pocas dificultades, dado que el placebo puede tener la misma apariencia que la droga en estudio. Las intervenciones psicoterapéuticas implicarían mayores dificultades respecto al doble ciego. Aunque los pacientes y terapeutas no podrían desconocer el tipo tratamiento, el empleo de un asesor que sí lo ignorara podría ser incoroporado en el diseño del trabajo.

La descripción de suspensiones y deserciones comprenden el tercer componente de los criterios de Jadad. Sólo 1 de los 45 estudios no ofreció información respecto de lo anterior. Los pacientes suspenden o abandonan los ensayos por diversos motivos. Por ejemplo, la terapia puede producir efectos adversos desagradables que inducen al paciente a suspender el terapia. Los pacientes también pueden desilusionarse del tratamiento cuando consideran que no se producen mejorías en su patología. En constraste, si los síntomas desaparecen, la terapia puede ser interrumpida debido a que se considera que ya no es necesaria. Los pacientes con SII frecuentemente experimentan síntomas cíclicos; por lo tanto, pueden estimar que el tratamiento no es necesario durante los períodos en que se encuentran asintomáticos.

En nuestra revisión, sólo 6 de los 45 EAC identificados alcanzaron los 3 componentes de los criterios de Jadad. De estos 6 estudios, 2 trataron sobre agentes que incrementan el volumen de la masa fecal, 2 sobre drogas antiespasmódicas o anticolinérgicas y 2 sobre agentes antidepresivos o psicotrópicos. El hecho de que sólo 6 trabajos hayan cumplido con un conjunto relativamente mínimo de criterios indica que la calidad de la evidencia actual es pobre.

Desde nuestra revisión, varios EAC sobre terapias del SII han sido publicados. Por ejemplo, Camilleri y colaboradores[6] informaron sobre un importante EAC a doble ciego con alosteron. Este estudio comprendió los 3 componentes de los criterios de Jadad ya que informó un método de aleatorización apropiado, utilizó doble ciego y ofreció una descripción adecuada de interrupciones y abandonos. Otro trabajo reciente realizado por Müller-Lissner y colaboradores[7] investigó la eficacia del tegaserod para la terapia del SII. El estudio también cumplió con los 3 componentes de los criterios de Jadad. Ambos ensayos comunican resultados prometedores para el alivio de los síntomas del SII.

Aparte de los componentes de los criterios de Jadad, es importante que los estudios sobre SII también incorporen otros aspectos salientes del diseño de trabajos. Los estudios sobre SII deben durar un mínimo de 12 semanas para que permita tomar en cuenta la naturaleza cíclica del SII. Todos los pacientes de un ensayo sobre SII deben provenir del mismo ámbito y ser agrupados de acuerdo con la intensidad y duración de los síntomas. También son necesarias medidas de resultados claras y bien definidas.

Por último, todos los pacientes deben ser sometidos a vigilancia activa durante la extensión del estudio.

En el presente, existen pocos trabajos que ofrezcan evidencia convincente acerca de la eficacia en el tratamiento del complejo sintomatológico del SII. En nuestro estudio, aunque 45 EAC fueron identificados, pocos fueron de buena calidad. Los criterios de Jadad proveen una herramienta simple para valorar de manera crítica la calidad de trabajos, aunque los investigadores deben considerar cuidadosamente diversos aspectos del diseño del estudio cuando investigan terapias para el SII.

Bibliografía

1. Jadad AR, Moore RA, Caroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, McQuay HG. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary? Controlled Clinical Trials 1996;17:1-12.

2. Pace F, Coremans G, Dapoigny M, Muller-Lissner SA, Smout A, Stockbruegger RW, Whorwell PJ. Therapy of irritable bowel syndrome. An overview. Digestion 1995;56:433-442.

3. Pittler MH, Ernst E. Peppermint oil for irritable bowel syndrome: A critical review and metaanalysis. American Journal of Gastroenterology 1998;93:1131-1135.

4. Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 1994;8:499-510.

5. Jailwala J, Imperiale TF, Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomised controlled trials. Annals of Internal Medicine 2000; 133(2): 136-147.

6. Camilleri M, Chey WY, Mayer EA, Northcutt AR, Heath A, Dukes GE, Mcsorley D, Mangel AM. A randomised controlled clinical trial of the serotonin type 3 receptor antagonist alosteron in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Archives of Internal Medicine 2001; 161 (14): 1733-1740.

7. Müller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD, Pace F, Pecher E, Nault B, Rüegg P. Tegaserod, a 5-HT4 receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2001; 15 (10): 1655-1666.

RELACION ENTRE LA DURACION DE LA ESTADIA HOSPITALARIA POR NEUMONIA, Y LA EVOLUCION DE LOS PACIENTES

Mark L. Metersky, MD
Columnista Experto de SIIC

Institucion:
Pulmonary Division, University of Connecticut School of Medicine, and Qualidigm, Middletown, Connecticut, EE.UU., Farmington, Connecticut, EE.UU.

En 1983, Medicare, el programa gubernamental de seguros de salud para la gente mayor en los EE.UU., introdujo el sistema de pago prospectivo (SPP), por el cual los hospitales recibían un reembolso sobre la base del diagnóstico al egreso del paciente.

Tal reembolso antes se calculaba por cada día de estadía hospitalaria, y la aplicación del nuevo método indujo a los nosocomios a reducir el tiempo de internación. Después de implementado el SPP, surgió la preocupación acerca del impacto negativo que podría traer el cambio en los pacientes. Kosecoff y colaboradores[1] investigaron el punto y encontraron que, con la institución del SPP, el porcentaje de pacientes egresados sin resolver su condición médica se incrementó concomitantemente con la reducción del 24% en la media de la estadía hospitalaria para 5 patologías comunes. En estos individuos se registró un índice más alto de mortalidad durante los 90 días posteriores al

alta. Otros trabajos realizados por el mismo[2] y por otros investigadores[3] encontraron que, en conjunto, la menor duración de la estadía no se asociaba con peores resultados.

También se observó aumento en los índices de derivación a cuidados domiciliarios a medida que los hospitales egresaban pacientes que aún no podían cuidarse por sí solos en sus hogares.[2,4] A pesar de la influencia del SPP en la década de '80, en la de '90 se evidenció disminución adicional en la duración de la estadía hospitalaria en los EE.UU., probablemente favorecida por el alza en los costos de atención. Por causa de esta situación cambiante, el autor decidió reevaluar el impacto de la tendencia a menor tiempo de hospitalización sobre la evolución de los pacientes.

Fueron examinados todos los ingresos por neumonía entre los pacientes asistidos por Medicare en Connecticut, EE.UU., entre 1992 y 1997.[5] A diferencia de otras causas de admisión hospitalaria que declinaron durante este período, el índice anual de ingresos por neumonía entre los beneficiarios mayores de 65 años se incrementó de 21.1 por mil cada año a 25.7 por mil. La duración media de la estadía hospitalaria disminuyó marcadamente durante el período en estudio, de 11.9 ± 11.4 días a 7.7 ± 7.2 días. La gravedad de la enfermedad, estimada por diferentes criterios, aumentó levemente. Se midieron diversos resultados. El porcentaje de pacientes fallecidos en el hospital declinó. Sin embargo, el porcentaje de los fallecidos durante los 30 días posteriores al egreso se incrementó de 6.9% a 9.3%, al igual que el porcentaje de aquellos que fueron reingresados por neumonía después de los 30 días del alta (de 3% a 3.7%). El cambio más profundo se notó en el porcentaje de pacientes derivados a tratamientos domiciliarios, que aumentó de 30.3% a 43.1%. Después del ajuste mediante análisis multivariado para la gravedad de la enfermedad, todas las tendencias permanecieron estadísticamente significativas, excepto el índice de mortalidad durante los 30 días posteriores al alta, que perdió significación ($p = 0.09$). Los hallazgos sugieren que, al menos en algunos pacientes, la internación más breve en los casos de neumonía provoca aumento de resultados adversos después del egreso hospitalario.

- El estudio promueve varios interrogantes. ¿Por qué se hallaron resultados peores cuando la mayoría de los trabajos realizados en la década del '80, después de la introducción del SPP, no lo hizo? Tal vez las continuas presiones financieras registradas en la década del '90 expliquen la disminución adicional en el tiempo de internación con respecto a los años anteriores. La duración media de la hospitalización por neumonía cayó de 12.1 a 10.4 días después de la aplicación del SPP, pero en 1997 notamos que ésta alcanzó apenas los 7.7 días. Se llega así al punto en el cual la reducción en la estadía hospitalaria tiene mayor probabilidad de impactar sobre la evolución de los pacientes.

- Otra pregunta obvia es: ¿Cómo impacta la hospitalización más breve sobre los resultados observados en los pacientes? Es claro que la mayoría de los individuos tendrá buena evolución a pesar de una internación relativamente reducida. Entonces, el desafío para los médicos será identificar de modo adecuado los pacientes con probabilidades más altas de evolución desfavorable posegreso. Es evidente el riesgo de darles el alta a pacientes no recuperados totalmente. Kosecoff y colaboradores[1] notaron un aumento del 43% en el porcentaje de pacientes egresados en tales condiciones después de la implementación del SPP, y éstos tuvieron el índice mayor de mortalidad después del alta. Definieron inestabilidad como la presencia de una de varias anormalidades en los signos vitales o la ocurrencia de una de las siguientes: dolor torácico, confusión, disnea, incontinencia o confusión.

Después del presente estudio, Halm y colaboradores6 publicaron un trabajo dirigido a ampliar el tema. Estos investigadores analizaron en forma prospectiva el curso clínico de 680 pacientes internados con diagnóstico de neumonía y definieron varios factores como indicadores de "inestabilidad" al momento del egreso. Los factores comprendían signos vitales anormales, hipoxemia, intolerancia para la alimentación oral y estado mental. Los resultados no fueron sorprendentes. El 19% de los pacientes dejó el hospital con 1 o más de los criterios de inestabilidad enunciados y el 2% tenía 2 o más anormalidades. Los individuos con 2 o más criterios presentaron, comparados con el resto, riesgo notablemente más elevado de muerte o readmisión durante los 30 días posteriores al

egreso (*odds ratio* [OR] 5.4; intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 1.6-18.4).y el riesgo de los que demostraron 1 inestabilidad fue marcadamente menos alto (OR,1.6; IC 95%, 1-3). Estos hallazgos son dignos de atención ya que demuestran que factores fácilmente detectables pueden advertir acerca de cuáles pacientes se encuentran en alto riesgo. Aquellos con 2 o más inestabilidades no deben ser dados de alta del hospital; con sólo un criterio el riesgo es mucho menos importante, pero ha de estar entre los elementos que evalúan los médicos al decidir el egreso del paciente.

Otros factores pueden influir en los resultados adversos después del alta en asociación con menor duración en la estadía hospitalaria. El mayor índice de mortalidad visto en el presente estudio puede obedecer al mayor índice de derivación a tratamientos domiciliarios, en combinación con un riesgo de por sí más elevado en estos pacientes.[5] La gravedad de la enfermedad explica este hecho, aunque surge el interrogante sobre si la calidad de los cuidados ambulatorios también influye en los resultados. Varios médicos comunicaron la misma preocupación a propósito del trabajo. Uno de ellos advirtió diferencias significativas en la calidad de atención en los servicios de cuidados domiciliarios cuando evaluó a estos pacientes. En su percepción, el factor predictivo más importante fue a cuál servicio eran derivados. Otro profesional expresó una inquietud similar. Reveló que los médicos de cuidados domiciliarios a menudo no indicaban el antibiótico recomendado en el hospital, debido a la falta de disponibilidad o a la ausencia de familiaridad con la medicación. A medida que se acorta la estadía hospitalaria, más antibióticos son prescriptos en la atención domiciliaria, de modo que la elección de un medicamento inadecuado podría tener consecuencias más significativas. El tratamiento antibiótico apropiado puede ser también un problema para los pacientes, ya que quizás no puedan cumplir adecuadamente el tratamiento por falta de recursos u otras razones. Es decir que cuanto más corto sea el curso de antibióticos intrahospitalarios, mayor será el impacto sobre la evolución de los pacientes.

Nuestro estudio mostró que la menor duración de la hospitalización por neumonía arrojó un ahorro de aproximadamente $1.500 (23%) en los costos de internación.

Debido a que los factores económicos influyeron en la disminución de la duración de la estadía hospitalaria en los EE.UU., es necesario determinar en qué medida el incremento en la atención domiciliaria y en los índices de reingreso resultan en un desvío de costos en lugar de un ahorro verdadero. Hemos realizado un análisis preliminar acerca de esta preocupación. Encontramos que aunque los costos médicos para los pacientes asistidos por Medicare aumentaron entre 1992 y 1997, el cargo promedio durante los 100 días posteriores al egreso de individuos internados por neumonía, se incrementó en aproximadamente $500 más de lo esperado al considerar sólo el antecedente del alza en los costos médicos. La mayor parte de este aumento parece consecuencia del incremento en los requerimientos de cuidados domiciliarios asociados con menor estadía hospitalaria.

Una carta al editor en respuesta a nuestro artículo puntualizó que la situación en los EE.UU. puede no ser representativa de la observada en otros países.[7] Los autores documentaron una declinación similar en la hospitalización por neumonía después de la implementación del SPP en Italia, pero expresaron que no ocurrió un incremento en el sistema de atención domiciliaria probablemente debido a la falta de disponibilidad de tales recursos. Para la mayoría de los pacientes, los encargados de la atención después del alta hospitalaria son los familiares. Esto puede conducir a considerable estrés en ellos, ya que deben enfrentarse súbitamente con una obligación dificultosa, inesperada y que consume tiempo, que tiende a incrementarse a medida que la duración de la estadía hospitalaria se acorta. También es probable que la responsabilidad de cuidar a un familiar mientras se recupera de su enfermedad cause pérdida de horas de trabajo y, por ende, costos socioeconómicos de difícil medición contra el ahorro realizado por la menor hospitalización.

Queda claro que la mayoría de los pacientes con neumonía no requieren una estadía hospitalaria prolongada. Sin embargo, los resultados de nuestro estudio, así como los del más reciente realizado por Halm y colaboradores,[6] sirven como advertencia. Algunos pacientes, a menudo identificables por la presencia de signos físicos que se detectan fácilmente, se perjudican con el alta precoz. Además, sepodrían atribuir ciertos efectos a otros factores relacionados con la calidad de los cuidados domiciliarios después del egreso, aunque de ello sólo exista evidencia anecdótica. En conclusión, el aumento en los

requerimientos de servicios médicos después del alta disminuye los ahorros emergentes de la menor estadía hospitalaria.

Abreviaturas: SPP, sistema de pago prospectivo.

Bibliografía

1. Kosecoff J, Kahn KL, Rogers WH, et al. Prospective payment system and impairment at discharge. The 'quicker-and-sicker' story revisited. JAMA 1990;264:1980-1983.

2. Kahn KL, Keeler EB, Sherwood MJ, et al. Comparing outcomes of care before and after implementation of the DRG-Based prospective payment system. JAMA 1990;264:1984-1988.

3. Gerety MB, Soderhold-Difatte B, Hunger Winograd C. Impact of prospective payment and discharge location of the outcome of hip fracture. J Gen Intern Med 1989;4:388-391.

4. Leibson C, Naessens JM, Krishan I, et al. Disposition at discharge and 60-day mortality among elderly people following shorter hospital stays: A population-based comparison. Gerontologist 1990;30:316-322.

5. Metersky ML, Tate JP, Fine MJ, et al. Temporal trends in outcomes of older patients with pneumonia. Arch Intern Med 2000;160:3385-3391.

6. Halm EA, Fine MJ, Kapoor WN, et al. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. Arch Intern Med 2002;162:1278-1284.

7. Onder G, Bernabei R, Cesari M, et al. Prospective payment system and hospitalization for pneumonia in Italy. Arch Intern Med 2001;161:1918-1919.

INFECCIONES POR *SCEDOSPORIUM APIOSPERMUM* Y *SCEDOSPORIUM PROLIFICANS* ORIGINADAS POR CONFUSIONES DIAGNOSTICAS OCASIONALES. DIFICULTAD EN SU TRATAMIENTO

Prof Nuri Kiraz, MD
Columnista Experto de SIIC

Institucion:
Osman Gazi University, Eskisehir, Turquía

Los hifomicetos del género *Scedosporium* incluyen dos especies importantes desde el punto de vista médico cuyos nombres han sido modificados en varias oportunidades. El artículo pone énfasis en los hallazgos típicos de estos gérmenes, en las infecciones que originan y en la susceptibilidad de *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans* a los antimicóticos.

Scedosporium apiospermum (SACCARDO) CASTELLANI & CHALMERS 1919

El *Scedosporium apiospermum* se aisló por primera vez en un paciente del doctor Tarrozi en 1909, en Italia. Saccardo propuso la denominación del género *Scedosporium,* pero no lo describió. Posteriormente, en 1911, el germen se aisló como *Monosporium apiospermum*, nombre que se empleó ampliamente. Sin embargo, esta denominación fue considerada ilegítima por Hughes y actualmente se acepta que la denominación correcta de dicha especie es la de *Scedosporium apiospermum* .1-3 Luego de la descripción de Castellani, en 1922, Shear describió el agente etiológico de un micetoma de pie como el ascomiceto *Allescheria boydii*. Malloch, en 1970, lo reclasificó bajo el género *Petriellidium* como *P. boydii*. Posteriormente se comprobó que el género *Petriellidium* era sinónimo del género descripto con anterioridad por Negroni y Fisher, *Pseudallescheria*. En 1944, Emmons demostró los ascocarpos fértiles y los ascosporos mediante la transferencia continua del esclerocio, con lo cual se confirmó que los dos hongos eran las dos fases, anamorfa y teleomorfa, de una especie. [1-3] A menos que se confirme la falta de estadio sexual debería utilizarse la denominación de *Scedosporium apiospermum*. El hongo fue descripto bajo diversos nombres antes de la década del 40 (*Monosporium sclerotiale* por Pepere en 1914, *Aleurisma apiospermum* por Monpellier y Gowillen en 1921, como *Glenospora clapieri* por Catanei en 1927, *Endiella americana* por Delamare y Gatti en 1929 y como *Acromoniella luteu* por Aréa Lealo y Lobo en 1940).[1-4] *P. boydii* tiene dos anamorfos: (i) sinanamorfo *Graphium eumorphum* Sacc. y (ii) sinanamorfo *Scedosporium apiospermum* (Sacc.) Sacc.[4] *Graphium eumorphum* Sacc. produce

synnemata erectas, claviformes y conidios subhialinos o de color marrón débil de 6-12 x 3.5 a 4 µm a partir de células elongadaS. Las células conidiógenas *Scedosporium apiospermum* (Sacc.) Sacc. también se forman a partir de hifas no diferenciadas, cilíndricas, que producen cabezas viscosas de 1 célula, de pared lisa, subhialinas a marrones, subesféricas a elongadas de 6-12 x 3.5 a 6 µm que se hinchan y se tornan marrones con pared gruesa después de la liberación; los conidios a veces son sésiles.[4] Los conidios de *S. apiospermum* y de *G. eumorphum* están típicamente truncadas en su base.

Los conidios de *S. apiospermum* se forman habitulamente de manera única en los conidióforos mientras que los de *G. eumorphum* se agrupan en el ápice de cada synnema. *Scedosporium, Graphium* o ambas formas pueden estar presentes en el mismo aislamiento.[5] El tipo *Scedosporium* es la forma predominante y se caracteriza por aleurioconidios solitarios o conidios anélidos que se producen en forma terminal o lateral en la hifa conidiógena.[3] En la literatura reciente,[4] los teleomorfos del género *Scedosporium* pertenencen a los géneros *Pseudallescheria* y *Petriella* (*Ascomycota*, *Euascomycetes*, *Microascales*: *Microascaceae*). Las características distintivas de ambos géneros incluyen las colonias de *Pseudallescheria* en agar con avena (Oat meal, OA) de crecimiento rápido a 30 °C, algodonosas a lanosas, inicialmente blancas que se tornan marrón pálido. El hongo es homotálico y muchas cepas producen cleistotecia de 100 a 200 µm de tamaño, membranosas, esféricas y amarronadas habitualmente en medios nutritivos desfavorables como agar maíz o agar de papa y dextrosa. Los asci son subesféricos con 8 esporas. Los ascosporos tienen 1 célula con forma de limón, de pared lisa y de marrón oro. Muchos ascosporos llevan gotas internas de grasa que los puede distinguir de las esporas asexuales. Otro hallazgo que distingue los ascosporos de las esporas asexuales es la falta de una base truncada en los primeroS. El otro teleomorfo de *Scedosporium*, *Petrialla*, produce colonias umbilicadas en OA, blancas con manchas grises que rápidamente se tornan granulares por la producción de peritecio membranoso, esférico, amarronado con un ostiolo central en el cuello corto apical cubierto por pelos rígidos de pared lisa. Los asci son ovoideos o claviformes amplios, con 8 esporas evanescentes de 21-25 x 12-15 µm. Los ascosporos son de una célula, fusiformes, ligeramente aplanados en un lado, marrón rojizo de 8-10.5 x 5-6 µm con dos poros germinales discretos[4] Desde el punto de vista patogénico, *Scedosporium* y su teleomorfo *S. boydii* pueden ocasionalmente ser causa de infecciones invasivas en huéspedes inmunocomprometidos e inmunocompetentes. En delfines cautivos se ha descripto también una infección subcutánea mixta originada por *Petriella.* [4] En un modelo murino de infección diseminada*6* se observó que dos cepas clínicas de *S. apiospermum* fueron menos virulentas que 8 cepas de *S. prolificans* de distintas fuentes clínicas y ambientales a pesar de la falta de diferencias significativas entre las cepas de diversas áreas geográficas o de distinta forma de enfermedad.

Según la información más reciente y los datos provenientes de estudios de biología molecular, pueden distinguirse las siguientes especies: (i) *Scedosporium prolificans* (Hennebert & Desai) Guého & de Hoog, (ii) *Scedosporium* anamorfo de *Petriella setifera*, (iii) *Scedosporium* anamorfo de *Pseudallescheria boydii*; de Hoog sugirió una clave para la identificación sobre la base de las células conidiógenas y los conidioS.

Claves morfológicas distintivas de *Scedosporium*

1a	Células conidiógenas cilíndricas, libres o intercaladas	
1b	Células conidiógenas con base distendida, luego con ordenamiento tipo cepillo	*S. prolificans*
2a	Conidios hialinos de pared fina a menudo con base papilar	*S.* anamorfo de *Petriella setifera*
2b	Conidios que se tornan marrón pálido con base truncada	*S.* anamorfo de *Pseudallescheria boydii*

***Scedosporium prolificans* (HENNEBERT & DESAI) GUÉHO & DE HOOG 1991**

En 1984, Malloch y Salkin describieron una nueva especie de *Scedosporium*, *S. inflatum*, originariamente aislado de un niño con osteomielitis. Guého y de Hoog, basándose en la taxonomía genómica (reasociación ADN/ADN, porcentaje G+C) y los aspectos culturales de las numerosas cepas de *Scedosporium* y *Pseudallescheria* encontraron que *S. inflatum*

era idéntica a *Lomentospora prolificans* de Hennebert y Desai en 1974. Propusieron la nueva denominación *S. prolificans* (Malloch & Salkin) Guého & de Hoog en 1991[7] Las colonias en OA a 30 °C se ven expandidas, aplanadas, húmedas con una red de micelio aéreo, grisáceas a negruzcas. Las células conidiógenas se agregan localmente en pequeños cepillos en forma de matraz a menudo con una larga y discreta zona anélida. A lo largo de las hifas pueden surgir conidios más oscuros y distendidos. Los conidios tienen una pared lisa y se agregan en cabezas densas y viscosas que rápidamente adquieren una pared más gruesa y se tornan marrones o verdosos de 3-7 x 2-5 µm.[4] Las cepas de *S. prolificans*, cuando se aíslan del enfermo pueden identificarse por la apariencia macroscópica (apariencia inicial de levadura con micelio aéreo escaso) y por las características microscópicas (hifas tabicadas y anélidos en forma de botella con conidios ovales de base truncada).[8] Además, *S. prolificans* carece de conidios tipo *Graphium* y no se ha encontrado un teleomorfo.[3] *S. prolificans* no crece en medios con cicloheximida[3] De Hoog y colaboradores[9] verificaron este hecho y demostraron que *S. prolificans* no podía crecer en presencia de cicloheximida mientras que la sensibilidad de *P. boydii* era variable al aplicar la prueba de sensibilidad en medio líquido. Las cepas de *S. prolificans* difirieron de *P. boydii* y de su anamorfo por su incapacidad de metabolizar sucrosa, ribitol, xilitol y L- arabinitol.[9] *S. prolificans* a veces simula *Scopulariopsis brumptii* ya que ambos son oscuros y producen anélidos con base ensanchada. *S. brumptii*, sin embargo, produce conidios secos en cadenas mientras que los primeros producen conidios húmedos redondos.[3,4] *S. prolificans* está estrechamente relacionado con *P. boydii* según la morfología de anamorfo. La confusión morfológica puede atribuirse al elevado polimorfismo y a la abundancia de sinanamorfos y teleomorfos.[4,9] Se efectuaron estudios de genética molecular para obtener una definición precisa. Los marcadores diagnósticos basados en espaciadores transcriptos internos (ITS) fueron desarrollados por Wedde y colaboradores;[10] las secuencias de subunidades pequeñas (SSU) fueron realizadas por Issakainen y colaboradores.[11,12] Más aún, Reiner y colaboradores[13] realizaron el árbol filogenético de *Pseudallescheria boydii*, relacionado con especies de *Graphium, Petriella* y *Scedosporium* según las secuencias alineadas ITS1-2 rDNA; a partir de los datos moleculares se constató variabilidad considerable de las especies. *S. apiospermum* y su teleomorfo *P. boydii* se encuentran comúnmente en suelo, abono y agua contaminada.[4] *S. prolificans* se observa en tierra cálida del interior de las viviendas, como en plantas en macetas o en recipientes de vidrio. En el organismo tiene predilección por el cartílago y hueso. Frecuentemente se lo aísla de lesiones cutáneas y subcutáneas y en enfermos inmunocompremetidos puede haber diseminación fatal.[4] La piel es la principal puerta de entrada. El implante traumático del organismo en el tejido subcutáneo se asocia con la formación de micetoma.[14] *S. apiospermum* es la causa más frecuente de micetoma micótico en las regiones templadas.[3] Asimismo, se ha referido un caso de linfadenitis atribuible al implante traumático.[15] Ocasionalmente, en pacientes inmunocomprometidos se refirió infección sistémica, sinusitis,[16] absceso cerebral,[17] meningitis, [18] meningoencefalitis, [19] artritis y osteomielitis, [16, 20-22] endocarditis, [23] fungemia, [24] infecciones pulmonares,[25,26] infección de la córnea[27] y micetoma, [28] que pueden ocurrir luego de la introducción traumática del hongo o por la diseminación a partir de los pulmones. En un enfermo con sida terminal se documentó un caso de otitis externa maligna causada por *S. apiospermum*.[29] Aunque la mayoría de las infecciones diseminadas ocurren en huéspedes inmunocomprometidos, especialmente en aquellos con neutropenia o en tratamiento inmunosupresor por trasplante de órganos sólidos, la inmunosupresión no es un prerrequisito para que ocurra infección invasiva. En un centro médico de los Estados Unidos se identificaron 23 pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos con infección por *S. apiospermum* en un período de 13 años. La incidencia fue mayor en pacientes que recibieron trasplante de pulmón en comparación con el de otros órganos.[30] Muchas cepas aisladas de *P. boydii* no forman cleistocecio a menos que crezcan en agar maíz o agar con papa y dextrosa. Además, algunas cepas no producen el estadio sexual sea cual sea la característica del cultivo. En función de este hecho, algunos de los casos posiblemente fueron referidos como infecciones por *S. apiospermum*.[3] Los laboratorios que conservan colecciones de hongos de la especie *S. apiospermum* aislados antes de 1984 probablemente podrían reclasificar un número significativo de estas cepas como *S. prolificans*.[8] El diagnóstico también se complica porque los hallazgos clínicos y la histopatología de *Scedosporium* spp son similares a las de especies de *Aspergillus, Fusarium* spp u otros hifomicetes hialinos[31-33] En varios países, como los Estados Unidos, España y Australia, se han descripto infecciones por *S. prolificans* luego de haber sido consideradas por *S. inflatum* en 1984. Si bien la mayoría

de las cepas aisladas se obtuvieron a partir de infecciones en el hombre, se documentaron casos de infección en caballos y gato[1] y se refirió una osteomielitis canina.[4] *S. prolificans* se aisló de una planta en recipiente (*Chlorophytum nodosum*),[1] los floreros de un hospital, de una muestra de aire de una sala de hospital en la cual estaba internado un paciente con el hongo y en excrementos de pollo.[8] En pacientes inmunocompetentes, la infección por lo general es localizada mientras que en enfermos inmunosuprimidos suele diseminarse.[8,34] S. prolificans también se aisló de oído externo y esputo de pacientes sin enfermedad aparente -recuperación del hongo en esputo de dos enfermos con sida sin evidencia de infección.[34] La colonización, particularmente del sistema respiratorio, se observó en enfermos con fibrosis quística o sida y en los receptores de trasplante de hígado o pulmón.[8] En huéspedes inmunocompetentes e inmunosuprimidos se decribieron infecciones superficiales y profundas por *S. prolificans* que incluyen infección cutánea, ungueal, ocular, pulmonar y osteoarticulares, endocarditis, peritonitis y meningoencefalitis.[8] Una revisión retrospectiva[35] en 15 enfermos que mostraron cultivos positivos de *S. prolificans* entre 1990 y 2000 indicó que 8 de los pacientes tenían fibrosis quística, 5 presentaban leucemia con neutropenia y 2 eran huéspedes inmunocompetentes con infección cutánea y endocarditis. La evolución fue favorable en el individuo sin compromiso inmunológico e infección cutánea pero el enfermo con endocarditis falleció 4 días después del inicio de la terapia antifúngica.

En el pasado, frecuentemente los agentes etiológicos inducían la generación de una nueva taxonomía ya que no se reconocía su identidad con otras especies. Es por ello que la literatura tiene un número considerable de *ghost taxa* en géneros divergentes como *Acremonium*, *Cephalosporium*, *Graphium*, *Madurella* y *Verticillium* que probablemente sean idénticos a *S. boydii*.[13] Por el momento, el tratamiento óptimo de infecciones por *S. apiospermum* y *S. prolificans* se desconoce.[34] Sin embargo se recomienda el debridamiento y la eliminación del tejido necrótico -cuando es posible- y la terapia antimicótica.[30, 36-38] No obstante, las indicaciones de cirugía son limitadas y aún no se ha establecido la dosis y la duración del tratamiento. Los resultados con las diversas opciones terapéuticas han sido variables y el pronóstico depende, en gran medida, del estado inmune del huésped, de la extensión de la infección y de la posibilidad de eliminar quirúrgicamente el tejido infectado.[21,36,37,39] En 1988, Rippon[1] sugirió que la evolución fatal es común es pacientes inmunocomprometidos. Desafortunadamente aún no se dispone de un tratamiento eficaz para las infecciones diseminadas.[8] Se conoce poco la susceptibilidad de *Scedosporium* spp a los agentes antimicóticos.[36,40] Estudios recientes mostraron que las drogas antifúngicas tienen poca actividad frente a especies *in vitro*.[36,41] En la literatura clásica existen algunas generalizaciones mientras que en los trabajos más recientes suelen emplearse combinaciones sinérgicas o nuevos fármacos antimicóticos. Muchas cepas de *S. apiospermum* son resistentes a la anfotericina B y las infecciones causadas por este hongo deben ser tratadas con drogas del grupo azol, como miconazol parenteral (MCZ) o quetoconazol oral (KTZ) (400 a 600 mg por día). El itraconazol (ITZ) en dosis de 400 mg diarios también fue eficaz en algunos enfermos.[14,34] Se ha investigado la posibilidad de terapia combinada y algunos estudios in vitro revelaron que la combinación de terbinafina (TRB) con ITZ se asocia con actividad sinérgica frente al hongo.[42] Las drogas más nuevas, como voriconazol (VRZ) tienen eficacia *in vitro* ligeramente superior a la de los antimicóticos tradicionales y podrían ser de utilidad en el tratamiento de estos enfermos.[40] Un estudio de susceptibilidad realizado en 15 cepas de *S. prolificans* mostró resistencia de todas ellas a las drogas evaluadas. Entre los fármacos, el ITZ fue el de menor concentración inhibitoria mínima (MIC); 8 cepas tenían una MIC de 8 µg/ml.[8] De Hoog y colaboradores4 analizaron los resultados de los estudios de sensibilidad realizados entre 1997 y 2000: para 33 cepas de *S. prolificans*, la MIC de MCZ osciló entre 0.25 a 16 µg/ml, MIC_{90} > 4; para 20 cepas de *S. prolificans*, la MIC de TRB estuvo en el espectro de los 0.5 a 64 µg/ml, MIC_{90} > 2 y para 19 cepas de *S. prolificans*, la MIC de VRZ estuvo entre 1 y 32 µg/ml, MIC_{90} >2. Los resultados demuestran gran variabilidad en la susceptibilidad de las diversas cepas frente a MCZ, TRB y VRZ, que parecen alternativas promisorias. No obstante, la terapia de estas infecciones habitualmente se asocia con una evolución clínica desfavorable. Un estudio[36] abarcó 16 enfermos con infecciones profundas por *S. prolificans* (14 de ellos con neutropenia), tratados con antimicóticos (AMB, n: 9; AMB más flucitosina, n: 1; AMB más ITZ, n: 2; AMB liposomal más ITZ, n: 1; AMB más fluconazol, n: 1; otros dos pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos). Dos enfermos sobrevivieron en coincidencia con la recuperación hematológica y 14 (87.5%) murieron en un lapso

promedio de 4 días luego del cultivo final (rango de 0 a 60 días). Los autores remarcaron la necesidad urgente de disponer de nuevas opciones farmacológicas.[36] En base a toda la información disponible, concluimos en que las infecciones causadas por *Scedosporium* spp se asocian con una gran dificultad diagnóstica (clínica y de laboratorio) así como con el monitoreo de la terapia. El pronóstico esencialmente depende del estado inmunológico del paciente y se pone de manifiesto la necesidad de desarrollar nuevas estrategias para manejar enfermos con infecciones producidas por diverasas cepas de *Scedosporium*.

Bibliografía

1. Rippon JW. Medical mycology. Third edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 1988: 651-680.
2. Emmons CW, Binford CH, Utz JP, Kwon-Chung KJ. Medical Mycology. Philadelphia 1977: 437.
3. Kwon Chung KJ, Bennett JE. Medical Mycology. Philadelphia; Lea and Fabinger, 1992: 678-694.
4. De Hoog GS, Guarro J, Gené JL, Figueras MJ. Atlas of Clinical Fungi. 2nd edition. Centraal Bureau voor Schimmelcultures, Universitat Rovira i Virgilli, Utrecht/Reus, 2000: 301-302; 305-309; 899-901.
5. St-Germain G, Summerbell R. Identifying Filamentous Fungi. Clinical Laboratory Handbook. 1st ed. Star Publishing Company, Belmont. 1996:--
6. Ortoneda M, Pastor FJ, Mayayo E, Guarro J. Comparison of the virulence of Scedosporium prolificans strains from different origins in a murine model. J Med Microbiol 2002; 51: 924-928.
7. Collier L, Balows A, Sussman M (Eds). Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. v.4 Ajello L, Hay RJ (v. Eds). Medical Mycology. 9th edition. London: 2000: 19; 517-518.
8. Idigoras P, Pérez-Trallero E, Pifleiro L, Larruskain J, Lopez-Lopatagui MC, Rodriguez N, Gonzales JM. Disseminated infection and colonization by Scedosporium prolificans: A review of 18 cases, 1990-1999. Clin Infect Dis 2002; 32: 158-165.
9. de Hoog GS, Marvin-Sikkema FD, Lahpoor GA, Gotschall JC, Prins RA, Gueho E. Ecology and physiology of Pseudallescheria boydii, an emerging opportunistic fungus. Mycoses 1994; 37: 71-78.
10. Wedde M, Müller D, Tintelnot K, De Hoog GS, Stahl U. PCR-based identification of clinically relevant Pseudallescheria/Scedosporium strains. Med Mycol 1998; 36: 61-67.
11. Issakainen J, Jalava J, Eerola E, Campbell CK. Relatedness of Pseudallescheria, Scedosporium and Graphium pro parte based on SSU rDNA sequences. J Med Vet Mycol 1997; 35: 389-398.
12. Issakainen J, Jalava J, Saari J, Campbell CK. Relationship of Scedosporium prolificans with Petriella confirmed by partial LSU rDNA sequences. Mycol Res 1999; 103: 1179-1184.
13. Rainer J, de Hoog GS, Wedde M, Graser I, Gilges S. Molecular variability of Pseudallescheria boydii, a neurotropic opportunist. J Clin Microbiol 2000; 38: 3267- 3273.
14. Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection. Diagnosis and Management. 2nd ed. London: Blackwell Science; 1997: 220-222.
15. Kiraz N, Gülbas Z, Akgun I, Uzun O. Lymphadenitis caused by Scedosporium apiospermum in an immunocompetent patient. Clin Infect Dis 2002; 32: 59-61.
16. Tadros TS, Workowski KA, Siegel RJ, Hunter S, Schwartz DA. Pathology of hyalohyphomycosis caused by Scedosporium apiospermum (Pseudallescheria boydii): an emerging mycosis. Hum Pathol 1998; 29: 1266-1272.
17. Baudrillard JC, Rousseaux P, Lerais JM, et al. Fungal mycotic aneurysms and multipl cerebral abscess caused by Scedosporium apiospermum of a case with review of the literature. J Radiol 1985; 66: 321-326.
18. Watanabe S, Hironaga M. An atypical isolate of Scedosporium apiospermum from a purulent meningitis in man. Sabouradia 1981; 19: 209-215.
19. Madrigal V, Alonso J, Bureo E, Figols FJ, Salesa R. Fatal meningoencephalitis caused by Scedosporium inflatum (Scedosporium prolificans) in a child with lymphoblastic leukemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14: 601-603.
20. Piper JP, Golden J, Brown D, Broestler J. Successfull treatment of Scedosporium apiospermum suppurative arthritis with itraconazole. Pediatr Infect Dis 1990; 9: 674- 675.
21. Wood GM, McCornack JG, Muir DB, et al. Clinical features of human infection with Scedosporium inflatum. Clin Infect Dis 1992; 14: 1027-1033.

22. Malekzadeh M, Overturf GD, Auerbach SB, Wong L, Hirsch M. Chronic, recurrent osteomyelitis caused by Scedosporium inflatum. Pediatr Infect Dis 1990; 9: 357-359.

23. Toy EC, Rinaldi MG, Savitch CB, Leibovitch ER. Endocarditis and hip arthritis associated with Scedosporium inflatum. South Med J 1990; 83: 957-960.

24. Simarro E, Martin F, Morales A, Sanz E, Perez J, Ruiz J. Fungemia due to Scedosporium prolificans: a description of two cases with fatal outcome. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 645-647.

25. Tamm M, Malouf M, Glanville A. Pulmonary scedosporium infection following lung transplantation. Transpl Infect Dis 2001; 3: 189-194.

26. Greig JR, Kahn MA, Hopkinson NS, Marshal BG, Wilson PO, Rahman SU. Pulmonary infection with Scedosporium prolificans in an immunocompetent individual. J Infect 2001; 43: 15-17.

27. Del Palacio A, Perez-Blasquez L, Cuerta MS, et al. Keratomycosis due to Scedosporium apiospermum. Mycoses 1991; 34: 483-487.

28. Castro LG, Belda-Junior W, Salebian A, Cuce LC. Mycetoma: a retrospective study of 41 cases seen in Sao Paulo, Brazil, from 1978 to 1989. Mycoses 1993; 36: 89-95.

29. Yao M, Messner AH. Fungal malignant otitis externa due to Scedosporium apiospermum. Ann Otol Laryngol 2001; 110: 377-380.

30. Castiglioni B, Sutton DA, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Pseudallescheria boydii (Anamorph Scedosporium apiospermum). Infection in solid organ transplant recipients in tertiary medical center and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2002; 81: 333-348. 02

31. Kleinschmidt-DeMasters BK. Central nervous system aspergillosis: a 20-year retrospective series. Hum Pathol 2002; 33: 116-124.

32. Lopez FA, Crowley RS, Wastila L, Valantine HA, Remington JS. Scedosporium apiospermum (Pseudallescheria boydii) infection in a heart transplant recipient: a case of mistaken identity. 1998; 17: 321-324.

33. McGuire TW, Bullock JD, Bullock JD Jr, Elder BL, Funkhouser JW. Fungal endophthalmitis. An experimental study with a review of 17 human ocular cases. Arch Ophthalmol 1991; 109: 1289-1296.

34. Hosphental DR, Bennett JE. Miscellaneous fungi and Prothoteca. In: Mandell GL, Bennett JG, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practise of Infectious Diseases. 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2000: 2272-2274.

35. Lopez L, Gaztelurrutia L, Cuenca-Estrella M, Monzon A, Baron J, Hernandez JL, Perez R. Infection and colonization by Scedosporium prolificans. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 308-313.

36. Berenguer J, Rodriguez-Tudela J, Richard C, Alvarez M, Sanz MA, Gaztelurrutia L, Ayats J, Martinez-Suarez JV. Deep infections caused by Scedosporium prolificans. A report of 16 cases in Spain and a review of the literature. Scedosporium prolificans Spanish Study Group. Medicine (Baltimore) 1997; 76: 256-265.

37. Maertens J, Lagrou K, Dewerdt H, Surmont I, Verhoef GH, Verhaegen J, Boogaerts MA. Disseminated infection by Scedosporium prolificans: an emerging fatality among haemathology patients. Case report and review. Ann Haemathol 2000; 79: 340-344.

38. Wilson CM, O'Rourke EJ, McGinnis MR, Salkin EF. Scedosporium inflatum: clinical spectrum of a newly recognized pathogen. J Infect Dis 1990; 161: 102-107.

39. Gosbell IB, Morris ML, Gallo JH, et al. Clinical, pathologic and epidemiologic features of infection with Scedosporium prolificans: four cases and review. Clin Microbiol Infect 1999; 5: 672-686.

40. Radford SA, Johnson EM, Warnock DW. In vitro studies of activity of voriconazole (UK-109,496), a new triazole agent, against emerging and less-common mold pathogens. Antimicrob Agents and Chemother 1997; 41: 841-843.

41. Cuenca-Estrella M, Ruiz-Diez B, Martinez-Suarez JV, Monzon A, Rodriguez-Tudela JL. Comparative in-vitro activity of voriconazole (UK-109,496) and six other antifungal agents against clinical isolates of Scedosporium prolificans and Scedosporium apiospermum. J Antimicrob Agents 1999; 43: 149-151.

42. Meletiadis J, Mouton JW, Rodriguez-Tudela JL, Meis JFGM, Verweij PE. In vitro interaction of terbinafine with itraconazole against clinical isolates of Scedosporium prolificans. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 470-472

EL ACIDO ZOLEDRONICO ES EL NUEVO TRATAMIENTO ESTANDAR DE LA HIPERCALCEMIA ASOCIADA A PROCESOS MALIGNOS

Pierre P. Major, MD
Columnista Experto de SIIC

Institucion:
Medical Oncology Department, Hamilton Regional Cancer Centre, Hamilton, Ontario, Canada., Hamilton, Ontario, Canadá

La hipercalcemia asociada a procesos malignos (HPM) es una complicación metabólica potencial con tratamiento de por vida, y afecta aproximadamente a entre 10% y 20% de los pacientes con cáncer avanzado.[1] Su incidencia es mayor en caso de mieloma múltiple y carcinomas de mama, pulmón, riñón, cabeza y cuello.[2-4] Los síntomas clínicos de HPM tales como náuseas, vómitos y alteración del estado cerebral producen angustia y disminución de la calidad de vida en los últimos estadios de la progresión del cáncer; además, la patología puede llevar a un daño renal y generalmente se asocia con mal pronóstico, con supervivencia mediana de sólo 30 días de los pacientes que reciben terapia antihipercalcémica.[5] Los bisfofonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea, y por este motivo resultan la terapia más efectiva para la HPM; la administración endovenosa de pamidronato en dosis de 60 a 90 mg por perfusión durante 2 a 4 horas ha sido considerado el tratamiento estándar desde principios de los años '90. En estudios que investigaron varias dosis (30 a 90 mg) y programas de administración de pamidronato, se observó un índice de remisión completa (RC) de 40% al 100% en los 7 días siguientes a la perfusión endovenosa intensiva de fluidos para la hidratación, y la duración de la respuesta en promedio fue desde los 11 días hasta las 3 o 4 semanas.[1,6-12] El ácido zoledrónico es un bisfosfonato de nueva generación que contiene nitrógeno en su estructura, y en estudios preclínicos ha demostrado ser más potente que otras drogas de la misma clase comúnmente disponibles, incluido el pamidronato.[13] Recientemente se realizaron de forma simultánea dos estudios idénticos, multicéntricos, aleatorizados y a doble ciego (uno en los EE.UU. y Canadá, y el otro en Europa y Australia), con el fin de investigar la efectividad clínica del ácido zoledrónico (4 mg y 8 mg) *vs.* 90 mg de pamidronato para el tratamiento de la HPM moderada a severa. El análisis conjunto especificado en los protocolos de los datos obtenidos en estas 2 pruebas, publicado en el *Journal of Clinical Oncology* en enero del 2001,[14] demostró que 4 mg u 8 mg de ácido zoledrónico fueron superiores a 90 mg de pamidronato para el tratamiento de HPM. Los resultados de este análisis conjunto son brevemente resumidos a continuación.

Pacientes y métodos

Para participar de estas pruebas, los pacientes debían tener HPM moderada a severa, definida mediante un nivel basal de calcio sérico corregido (CSC) 3.00 mmol/l (12.0 mg/dl). Esta es una concentración bastante elevada de calcio sérico en comparación con los valores requeridos para comenzar otros estudios con bisfofonatos.

Los participantes fueron tratados en forma aleatorizada por vía endovenosa con una dosis única de ácido zoledrónico (4 mg u 8 mg) durante 5 minutos o con pamidronato (90 mg) durante 2 horas. La terapia con bifosfonatos fue administrada de forma simultánea con hidratación endovenosa (en total, 500 ml de fluidos durante 4 horas).

Los pacientes recibieron 250 ml del fluido antes de la perfusión con la droga en estudio, mientras que el resto del liquido para hidratación fue administrado como parte de una perfusión por doble simulación, lo cual mantuvo la característica de doble ciego de la muestra. Esto quiere decir que cada paciente recibió: (a) la administración por 5 minutos de ácido zoledrónico seguida de 2 horas de perfusión salina, finalizando con otras 2 horas de administración de fluidos, o (b) primero recibió una solución salina durante 5 minutos seguida por la administración de pamidronato por 2 horas, finalizando con la perfusión durante 2 horas de fluidos. Cabe destacar que este régimen de hidratación es mucho menos agresivo que el utilizado en otros ensayos con bisfosfonatos, incluidos los efectuados previamente con pamidronato, que a menudo requieren hidratación endovenosa durante 24 a 48 horas antes de la administración de los fármacos en estudio.

Se efectuó el seguimiento de los pacientes durante 56 días o hasta la recaída; ésta fue definida por una concentración de CSC igual a 2.90 mmol/l (11.6 mg/dl). El tratamiento con ácido zoledrónico (8mg) fue reiniciado en los pacientes refractarios al tratamiento inicial, cuando la concentración de CSC respecto al nivel basal no disminuyó más de 0.05 mmol/l (0.2 mg/dl) en el día 4 o no más de 0.25 mmol/l (1.0 mg/dl) en el día 7, o si al décimo día el CSC fue mayor o igual a 2.90 mmol/l. Los pacientes refractarios a la terapia inicial o que tuvieron recaída dentro de los 56 días de iniciado el tratamiento con ácido zoledrónico o pamidronato fueron tratados nuevamente con una dosis única de 8 mg de ácido zoledrónico por perfusión endovenosa durante 5 minutos y posteriormente seguidos durante 28 días.

El criterio principal para evaluar los tratamientos fue la proporción de pacientes con RC, definida como la normalización de la concentración de CSC a valores 2.70 mmol/l (10.8 mg/dl) al décimo día. Otros criterios clínicos de comparación importantes incluyen el tiempo de recaída de la HPM, duración de la respuesta, eficacia del tratamiento repetido por recaída o refractariedad, y el grado de seguridad de los fármacos. La metodología estadística ha sido descripta en detalle con anterioridad.[14]

Resultados

Características clínicas iniciales y demográficas de los pacientes

Un total de 287 pacientes fueron seleccionados al azar, y 275 fueron elegidos para el análisis de eficacia (población por protocolo); de estos participantes, 86 integraron el grupo tratado con 4 mg de ácido zoledrónico, 90 fueron administrados con 8 mg de esta droga, y 99 recibieron el tratamiento con 90 mg de pamidronato. Las características clínicas iniciales y demográficas fueron en general comparables entre los grupos en estudio (tabla 1),[14] con aproximadamente 60% de pacientes hombres y 80% de raza blanca. La proporción de participantes con proceso maligno a nivel mamario o hematológico fue mayor en el grupo tratado con 4 mg de ácido zoledrónico que en los

restantes.

TABLA 1. **Características clínicas iniciales y demográficas de los pacientes por grupo de tratamiento.**

	Unidades	Acido zoledrónico 4 mg (n = 86)	Acido zoledrónico 8 mg (n = 90)	Pamidronato 90 mg (n = 99)	Total (n = 275)	Retratamiento con ácido zoledrónico 8 mg (n = 69)
Sexo						
Masculino	n (%)	46 (53.5)	60 (66.7)	56 (56.6)	162 (58.9)	42 (60.9)
Femenino	n (%)	40 (46.5)	30 (33.3)	43 (43.4)	113 (41.1)	27 (39.1)
Raza						
Blanca	n (%)	73 (84.9)	70 (77.8)	76 (76.8)	219 (79.6)	54 (78.3)
Negra	n (%)	11 (12.8)	15 (16.7)	17 (17.2)	43 (15.6)	13 (18.8)
Asiática	n (%)	0	2 (2.2)	1 (1.0)	3 (1.1)	—
Otra	n (%)	2 (2.3)	3 (3.3)	5 (5.1)	10 (3.6)	2 (2.9)
Edad						
Promedio	años	60.5	61	61	61	61
Rango	años	33 - 84	21 - 84	25 - 87	21 - 87	33 – 84
Variedad de cáncer						
Mamario/ hemát	n (%)	40 (46.5)	26 (28.9)	31 (31.3)	97 (35.3)	24 (34.8)
Otros	n (%)	46 (53.5)	64 (71.1)	68 (68.7)	178 (64.7)	45 (65.2)
CSC a nivel basal						
Promedio	mmol/l	3.49	3.42	3.49	3.47	3.17
Rango	mmol/l	3.02 - 4.71	3.00 - 4.68	3.00 - 5.16	3.00 - 5.16	2.75 - 4.23
Localización del cáncer primario						
Pulmonar	n (%)	15 (17.4)	25 (27.8)	23 (23.2)	63 (22.9)	18 (26.1)
Mamario	n (%)	22 (25.6)	14 (15.6)	15 (15.2)	51 (18.5)	11 (15.9)
Mieloma múltiple	n (%)	9 (10.5)	5 (5.6)	9 (9.1)	23 (8.4)	8 (11.6)
Cabeza y cuello	n (%)	9 (10.5)	9 (10.0)	12 (12.1)	30 (10.9)	8 (11.6)
Renal	n (%)	9 (10.5)	10 (11.1)	11 (11.1)	30 (10.9)	8 (11.6)
Desconocido	n (%)	2 (2.3)	1 (1.1)	4 (4.0)	7 (2.5)	2 (2.9)
Hematológico	n (%)	9 (10.5)	7 (7.8)	7 (7.1)	23 (8.4)	5 (7.2)
Otros	n (%)	11 (12.8)	19 (21.1)	18 (18.2)	48 (17.5)	9 (13.0)
Metástasis ósea						
No	n (%)	37 (43.0)	40 (44.4)	54 (54.5)	131 (47.6)	40 (58.0)
Sí	n (%)	49 (57.0)	50 (55.6)	45 (45.5)	144 (52.4)	29 (42.0)
Nivel basal de PRHP						**(n = 64)**
≤ 2 pmol / l	n (%)	62 (72.1)	59 (65.6)	65 (65.7)	186 (67.6)	41 (59.4)
> 2 pmol / l	n (%)	20 (23.3)	25 (27.8)	24 (24.2)	69 (25.1)	23 (33.3)
Uso de diuréticos del asa, días 1 - 10						
No	n (%)	64 (74.4)	66 (73.3)	78 (78.8)	208 (75.6)	58 (84.1)
Sí	n (%)	22 (25.6)	24 (26.7)	21 (21.2)	67 (24.4)	11 (15.9)
Uso de bisfosfonatos durante el último año						
No	n (%)	77 (89.5)	86 (95.6)	91 (91.9)	254 (92.4)	63 (91.3)
Sí	n (%)	9 (10.5)	4 (4.4)	8 (8.1)	21 (7.6)	6 (8.7)
Indice de NUS/creatinina						**(n = 67)**
Promedio		18.8	17.4	15.6	16.9	17.0
Tiempo desde el diagnóstico de cáncer						
< 1 mes	n (%)	20 (23.3)	23 (25.6)	24 (24.2)	67 (24.4)	8 (11.6)
1 - < 6 meses	n (%)	8 (9.3)	19 (21.1)	22 (22.2)	49 (17.8)	26 (37.7)
6 - < 12 meses	n (%)	17 (19.8)	8 (8.9)	15 (15.2)	40 (14.5)	10 (14.5)
≥ 12 meses	n (%)	41 (47.7)	40 (44.4)	38 (38.4)	119 (43.3)	25 (36.2)

CSC, calcio sérico corregido. **PRHP,** proteína relacionada con la hormona paratiroidea. **NUS,** nitrógeno ureico en sangre.
Adaptado con autorización de Major y colaboradores.[14]

Indice de remisión completa

En el análisis primario efectuado al décimo día, 88.4% (p = 0.002) de los pacientes tratados con 4 mg de ácido zoledrónico y 86.7% (p = 0.015) de los que recibieron 8 mg alcanzaron la RC; en cambio, sólo 69.7% de los participantes bajo tratamiento con pamidronato obtuvieron tal respuesta. Por otra parte, el porcentaje de RC fue mayor en los pacientes administrados con ácido zoledrónico al 4to. y al 7mo. día (figura 1),[14] y no hubo diferencias significativas entre los grupos bajo tratamiento con 4 mg u 8 mg en ningún momento durante el transcurso del trabajo.

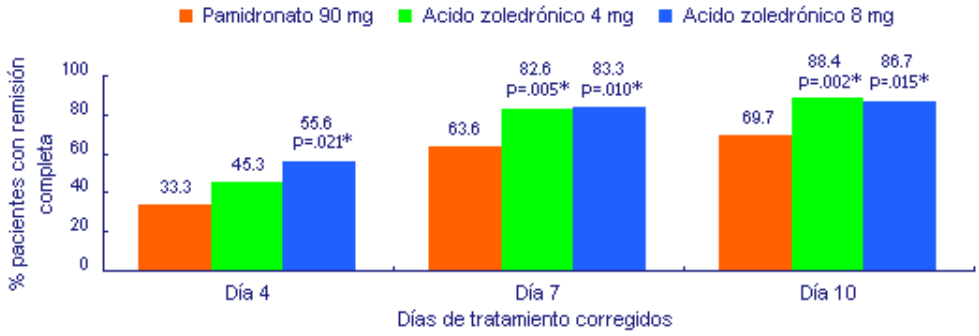

Figura 1. Porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión completa (CSC 2.7 mmol/l [10.8 mg/dl]). **(*),** significación estadística *vs.* pamidronato. (Correción por día: día 4 = días 2 a 5; día 7 = días 6 a 8; día 10 = días 9 a 11.)[14]

Además, los niveles promedio de CSC en los días 4, 7 y 10 fueron significativamente menores (p 0.05) en pacientes tratados con ácido zoledrónico respecto de los que recibieron 90 mg de pamidronato (figura 2).[14]

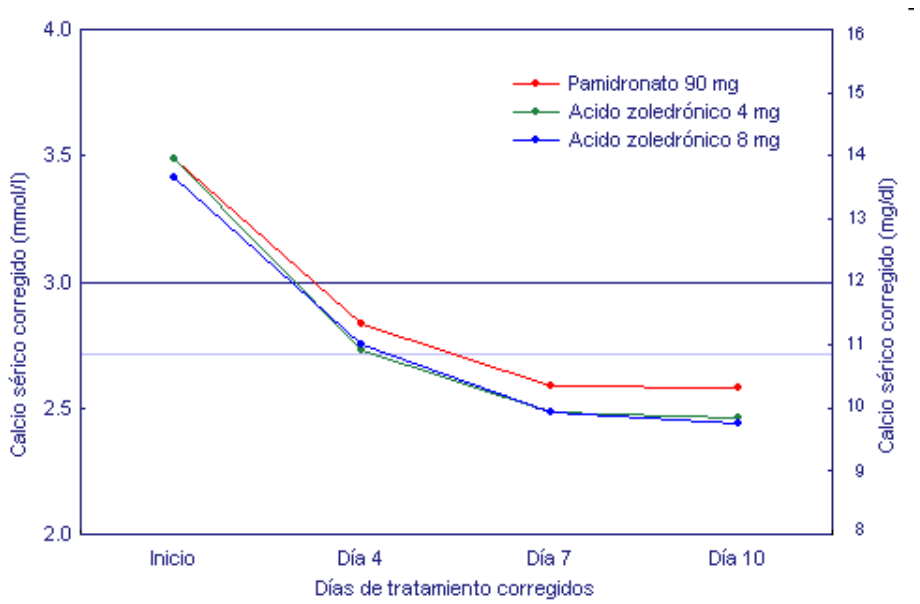

Figura 2. Calcio sérico corregido promedio al inicio y en los días 4, 7 y 10 siguientes al tratamiento de la hipercalcemia con ácido zoledrónico (4 mg u 8 mg) o pamidronato (90 mg). Si no se encuentra el valor de calcio, se considera el último valor obtenido.[14]

Fueron evaluados diversos factores con valor pronóstico, pero el ácido zoledrónico demostró ser efectivo a pesar de los niveles iniciales de CSC, concentración de proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PRHP) o presencia o no de metástasis (tabla 2).[14]

TABLA 2. **Indice de remisión completa al día 10 del tratamiento inicial para subgrupos seleccionados.**

Subgrupo	Acido zoledrónico 4 mg n (%)	Acido zoledrónico 8 mg n (%)	Pamidronato 90 mg n (%)
CSC a nivel basal			
< 3.4 mmol/L	39 (87%)	54 (90%)	38 (78%)
≥ 3.4 mmol/L	37 (90%)	24 (80%)	31 (62%)
Metástasis ósea			
Presencia	44 (90%)	42 (84%)	36 (80%)
Ausencia	32 (87%)	36 (90%)	33 (61%)
Nivel de PRHP			
≤ 2 pmol/L	55 (89%)	53 (90%)	48 (74%)
> 2 pmol/L	17 (85%)	19 (76%)	17 (71%)
Indice NUS/creatinina			
≤ 20	40 (87%)	47 (87%)	47 (71%)
> 20	32 (89%)	30 (86%)	21 (66%)

CSC, calcio sérico corregido. **PRHP,** proteína relacionada con la hormona paratiroidea. **NUS,** nitrógeno ureico en sangre.
Adaptado con autorización de Major y colaboradores.[14]

El porcentaje de pacientes con RC al décimo día fue similar entre los participantes con CSC inicial < 3.4 o 3.4 mmol/l (13.6 mg/dl). Además, la RC en el día 10 fue similar dentro de cada grupo en tratamiento independientemente de los niveles basales de PRHP, del índice de nitrógeno ureico/creatinina en sangre, de la edad, sexo o variedad de cáncer. Los índices de RC en los grupos administrados con ácido zoledrónico fueron similares pese a la presencia de metástasis ósea. Sin embargo, entre los participantes tratados con pamidronato, sólo el 61% de los pacientes sin metástasis obtuvieron la RC al décimo día *vs.* 80% de los que padecían esta patología.

Duración de la remisión completa y tiempo de recaída

El tiempo promedio de recaída en pacientes tratados con 4 mg u 8 mg de ácido zoledrónico fue de 30 días (p = 0.001) y 40 días (p = 0.007) respectivamente, mientras que en los receptores de pamidronato fue de 17 días (figura 3).[14] Entre los pacientes que alcanzaron la RC, la duración mediana de la respuesta fue de 32 y 43 días para los tratados con 4 mg u 8 mg de ácido zoledrónico, respectivamente, en tanto en el grupo al que se administró pamidronato fue de 18 días.

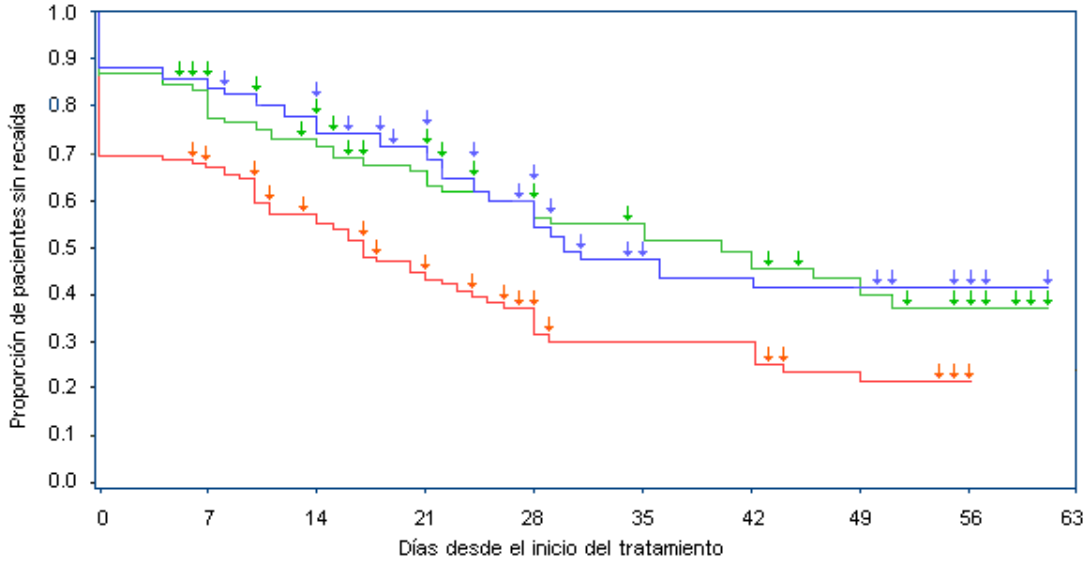

Figura 3. Estimación de Kaplan-Meier del tiempo de recaída por hipercalcemia luego del tratamiento con ácido zoledrónico 4 mg, 8 mg o pamidronato 90 mg. Las flechas indican los momentos de registro.[14]

Retratamiento con ácido zoledrónico

Se efectuó un nuevo tratamiento con 8 mg de ácido zoledrónico en 70 pacientes que sufrieron recaída luego de haber alcanzado la RC o que fueron refractarios (n = 15) al tratamiento inicial con ácido zoledrónico o pamidronato; sólo 69 participantes fueron evaluados respecto a la eficacia. Las características demográficas de este grupo analizado fueron similares en su mayoría a las de la población participante del estudio completo. Aproximadamente 33% de pacientes tuvieron niveles iniciales de PRHP > pmol/l. Luego del retratamiento con 8 mg de ácido zoledrónico, los valores medios del CSC disminuyeron desde 3.17 mmol/l basales (es decir, después del tratamiento inicial) a 2.17 mmol/l en el día 10; además, se determinó que 36 participantes (52%) alcanzaron la RC al décimo día. La duración de la RC fue en promedio de 10.5 días, la duración mediana de la respuesta fue de 15 días y la mediana del tiempo hasta la recaída, de 8 días.

Seguridad

Los efectos adversos más comúnmente informados (fiebre, anemia, náuseas, constipación y disnea) ocurrieron con frecuencia similar entre los grupos tratados con ácido zoledrónico y con pamidronato (tabla 3).[14]

TABLA 3. **Número de pacientes con efectos adversos más frecuentes (> 15%).**

	Acido zoledrónico 4 mg n (%)	Acido zoledrónico 8 mg n (%)	Pamidronato 90 mg n (%)	Retratamiento con ácido zoledrónico 8 mg n (%)
Pacientes estudiados				
Total	86 (100)	98 (100)	103 (100)	70 (100)
Total con algún efecto adverso	81 (94.2)	94 (95.9)	95 (92.2)	50 (71.4)
Efectos adversos				
Fiebre	38 (44.2)	34 (34.7)	34 (33.0)	11 (15.7)
Anemia	19 (22.1)	27 (27.6)	18 (17.5)	8 (11.4)
Náuseas	25 (29.1)	21 (21.4)	28 (27.2)	8 (11.4)
Constipación	23 (26.7)	19 (19.4)	13 (12.6)	5 (7.1)
Disnea	19 (22.1)	18 (18.4)	20 (19.4)	6 (8.6)
Confusión	11 (12.8)	15 (15.3)	13 (12.6)	4 (5.7)
Insomnio	13 (15.1)	15 (15.3)	10 (9.7)	2 (2.9)
Vómitos	12 (14.0)	15 (15.3)	17 (16.5)	5 (7.1)
Hipopotasemia	10 (11.6)	12 (12.2)	16 (15.5)	4 (5.7)
Diarrea	15 (17.4)	10 (10.2)	17 (16.5)	8 (11.4)
Dolor abdominal	14 (16.3)	7 (7.1)	13 (12.6)	7 (10.0)

Los efectos adversos se ordenan según la frecuencia descendente mostrada para el tratamiento con ácido zoledrónico 8 mg.
Adaptado con autorización de Major y colaboradores.[14]

Las reacciones adversas posiblemente relacionadas con la droga en estudio incluyeron fiebre, hipofosfatemia e hipocalcemia asintomática. Fueron informados efectos secundarios a nivel renal, con más frecuencia en los grupos tratados con ácido zoledrónico; a pesar de esto, la incidencia de cambios en la creatinina sérica de grado 3 o 4 fue baja y similar entre los grupos en tratamiento (tabla 4).[14]

TABLA 4. **Número de pacientes con valores de toxicidad de grado 3 o 4 por creatinina sérica.**

Pacientes con valores de creatinina sérica	Acido zoledrónico 4 mg (n = 86)	Acido zoledrónico 8 mg (n = 96)	Pamidronato 90 mg (n = 100)	Retratamiento con ácido zoledrónico 8 mg (n = 68)
Grado 3 n (%)	2 (2.3)	3 (3.1)	3 (3.0)	1 (1.5)
Grado 4 n (%)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.5)

Adaptado con autorización de Major y colaboradores.[14]

Discusión

Entre las pruebas clínicas efectuadas hasta el momento, éstas fueron las de mayor magnitud, realizadas de forma prospectiva, aleatorizada y comparativa, con el fin de evaluar 2 bisfosfonatos en pacientes con HPM. Los datos de eficacia demuestran que el ácido zoledrónico (en dosis de 4 mg u 8 mg) es superior a 90 mg de pamidronato para el tratamiento de HPM moderada a severa. La primera de estas drogas normalizó el calcio

sérico dentro de los 4 a 10 días en un porcentaje significativamente alto de pacientes; además, estos participantes mantuvieron niveles de calcio sérico clínicamente aceptables por un tiempo mucho mayor que los individuos tratados con 90 mg de pamidronato.

Debido a que la administración de 4 mg de ácido zoledrónico fue tan efectiva como la de 8 mg en la población total de HPM, la primera resultó la dosis recomendada. A pesar de que la administración de 8 mg puede producir duración de la respuesta levemente mayor, no se recomienda su utilización por el gran potencialidad de daño renal. Luego de realizado el presente trabajo, se efectuaron 3 pruebas en más de 3 000 pacientes con metástasis ósea, o lesiones como tumores sólidos o mieloma múltiple; estos estudios demostraron la amplia eficacia del ácido zoledrónico y su superioridad en comparación con el pamidronato para el tratamiento y prevención de las complicaciones óseas. En dichos ensayos, las dosis repetidas de 8 mg de ácido zoledrónico produjeron riesgo mayor de elevación de la creatinina sérica; además, las pruebas demostraron que la perfusión durante 15 minutos de ácido zoledrónico (administrado cada 3 a 4 semanas) se asocia con riesgo menor de daño renal, en comparación con su perfusión por 5 minutos. Por lo tanto, basada en la mayor experiencia con el ácido zoledrónico, la recomendación actual sobre su dosificación es de 4 mg mediante perfusión por 15 minutos.[15,16] A pesar de que pocos pacientes respondieron al retratamiento, el índice de respuesta del 52% observado en participantes con recaída o HPM refractaria es importante. La poca respuesta al retratamiento con bifosfonatos en la HPM ha sido sugerida en otras pruebas con menor número de pacientes.[17,18] Una de las inquietudes acerca de estos trabajos fue el índice de respuesta menor al esperado (70%) con la administración de 90 mg de pamidronato, ya que en pruebas anteriores sobre HPM se informó que había normalizado el CSC en el 100% de los pacientes.[10,19,20] A pesar de esto, existen diversas explicaciones razonables acerca de esta diferencia; entre los factores que pueden contribuir están los cambios en el tratamiento del cáncer y el diseño de los estudios. En trabajos previos con pamidronato, se evaluó sólo un número pequeño de pacientes (10 a 20) con una dosis de 90 mg, y los niveles basales de CSC eran inferiores a los 3.49 mmol/l (13.95 mg/dl) considerados en el grupo tratado con pamidronato en los trabajos actuales.

Además, los estudios anteriores requirieron de 24 a 48 horas de hidratación endovenosa previa al tratamiento con bifosfonatos, y hubo variaciones entre los trabajos respecto al grado de hipercalcemia requerida para iniciar el estudio y la definición de la respuesta.[18] Es importante considerar que la presente fue una prueba prospectiva y aleatorizada con tratamientos equilibrados.

Otros dos bisfosfonatos que contienen nitrógeno también han sido evaluados para el tratamiento de HPM en pequeñas pruebas de fase II. Por ejemplo, en un estudio reciente de 147 participantes con un CSC iniciaal promedio de 3.4 mmol/l, la administración de ibandronato (4 mg o 6 mg por vía endovenosa) normalizó los niveles de calcio sérico en 76% y 77% de los pacientes, respectivamente.[21] La respuesta fue dependiente de la dosis administrada, de la severidad de la hipercalcemia y de la variedad tumoral (los pacientes con cáncer mamario y tumores hematológicos tuvieron mejor respuesta que los participantes con otra clase de tumor).

En otro pequeño estudio en que participaron 59 pacientes con un CSC inicial mayor o igual a 2.88 mmol/l, la administración de dosis únicas de 5 mg, 10 mg o 15 mg de alendronato sódico permitió la RC en el 74% de los individuos.[18] La tasa de respuesta mas elevada (90%) fue alcanzada con 15 mg de la droga, pero solo 10 pacientes recibieron dicha dosis. Estos estudios sugieren que tales fármacos también tienen actividad en el tratamiento de HPM, pero en ausencia de pruebas comparativas aleatorizadas resulta dificultoso analizarlos con respecto a la administración de 90 mg de pamidronato o de 4 mg de ácido zoledrónico.

El ácido zoledrónico fue bien tolerado en el presente estudio, con un perfil de seguridad total similar al de 90 mg de pamidronato. La hipocalcemia y la hipofosfatemia ocurren con un poco más de frecuencia en pacientes tratados con ácido zoledrónico en comparación con los que reciben pamidronato, lo que puede obedecer a su actividad farmacológica más potente. Debido a que todos los bisfosfonatos endovenosos pueden ocasionar daños en el funcionamiento renal y que la HPM también puede afectarlo de modo adverso, la monitorización de la creatinina sérica es muy importante en la práctica de rutina; esta determinación ha de efectuarse especialmente cuando los pacientes

presentan patologías subyacentes o concomitantes asociadas con daño renal, o cuando tienen función renal disminuida antes del tratamiento.

En conclusión, la administración de 4 mg de ácido zoledrónico mediante perfusión endovenosa durante 15 minutos proporciona un tratamiento mas efectivo y conveniente para la HPM que el pamidronato, con niveles de seguridad similar. Además, esta droga puede ser considerada como el nuevo tratamiento estándar para la HPM. Desde su aprobación en el año 2001, el ácido zoledrónico ha sido aceptado de manera entusiasta por la comunidad médica mundial, e igualmente es preferido por los pacientes que toman en cuenta la conveniencia del menor tiempo de perfusión.

Abreviaturas: RC, remisión completa. CSC, calcio sérico corregido. HPM, hipercalcemia asociada a procesos malignos. PRHP, proteína relacionada con la hormona paratiroidea.

Bibliografía

1. Gucalp R, Theriault R, Gill I, Madajewicz S, Chapman R, Navari R, et al. Treatment of cancer-associated hypercalcemia. Double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. Arch Intern Med. 1994;154:1935-1944.

2. Stewart AF, Horst R, Deftos LJ, Cadman EC, Lang R, Broadus AE. Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia: evidence for humoral and nonhumoral groups. N Engl J Med. 1980;303:1377-1383.

3. Mundy GR, Ibbotson KJ, D'Souza SM, Simpson EL, Jacobs JW, Martin TJ. The hypercalcemia of cancer: clinical implications and pathogenic mechanisms. N Engl J Med. 1984;310:1718-1727.

4. Lang-Kummer J. Hypercalcemia. in: Groenwald SL, Goodman M, Froggee MH, et al, eds. Cancer Nursing: Principles and Practice. 3rd ed. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers; 1993:644-661.

5. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. Ann Intern Med. 1990;112:499-504.

6. Body JJ, Borkowski A, Cleeren A, Bijvoet OL. Treatment of malignancy-associated hypercalcemia with intravenous aminohydroxypropylidene diphosphonate. J Clin Oncol. 1986;4:1177-1183.

7. Body JJ, Magritte A, Seraj F, Sculier JP, Borkowski A. Aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD) treatment for tumor-associated hypercalcemia: a randomized comparison between a 3-day treatment and single 24-hour infusions. J Bone Miner Res. 1989;4:923-928.

8. Cantwell BM, Harris AL. Effect of single high dose infusions of aminohydroxypropylidene diphosphonate on hypercalcemia caused by cancer. Br Med J (Clin Res Ed). 1987;294: 467-469.

9. Gucalp R, Ritch P, Wiernik PH, Sarma PR, Keller A, Richman SP, et al. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. J Clin Oncol. 1992;10:134-142.

10. Nussbaum SR, Younger J, VandePol CJ, Gagel RF, Zubler MA, Chapman R, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. Am J Med. 1993;95:297-304.

11. Sawyer N, Newstead C, Drummond A, Cunningham J. Fast (4-h) or slow (24-h) infusions of pamidronate disodium (aminohydroxypropylidene diphosphonate [APD]) as single shot treatment of hypercalcemia. Bone Miner. 1990;9:121-128.

12. Thiébaud D, Jaeger P, Jacquet AF, Burckhardt P. A single-day treatment of tumor- induced hypercalcemia by intravenous amino-hydroxypropylidene bisphosphonate. J Bone Miner Res. 1986;1:555-562.

13. Green JR, Müller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42´446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. J Bone Miner Res. 1994;9:745-751.

14. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol. 2001;19:558-567.

15. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. Cancer J. 2001;7:377-387.

16. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone- refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2002;94:1458-1468.

17. Thiebaud D, Jaeger P, Burckhardt P. Response to retreatment of malignant hypercalcemia with the bisphosphonate AHPrBP (APD): respective role of kidney and bone. J Bone Miner Res. 1990;5:221-226.

18. Nussbaum SR, Warrell RP Jr, Rude R, Glusman J, Bilezikian JP, Stewart AF, et al. Dose-response study of alendronate sodium for the treatment of cancer-associated hypercalcemia. J Clin Oncol. 1993;11:1618-1623.

19. Purohit OP, Radstone CR, Anthony C, Kanis JA, Coleman RE. A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. Br J Cancer. 1995;72:1289-1293.

20. Ostenstad B, Andersen OK. Disodium pamidronate versus mithramycin in the management of tumour-associated hypercalcemia. Acta Oncol. 1992;31:861-864.

21. Ralston SH, Thiébaud D, Herrmann Z, Steinhauer EU, Thurlimann B, Walls J, et al. Dose-response study of ibandronate in the treatment of cancer-associated hypercalcaemia. Br J Cancer. 1997;75:295-300.

Trabajos Distinguidos, Serie Clínica Médica, integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada