

## ETIOPATOGENIA, CLÍNICA Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Barcelona, España

**Los autores comentan aspectos clínicos, etiopatogénicos y terapéuticos del síndrome de Guillain-Barré y formas neurológicas asociadas.**

**Medicina Clínica (Barcelona) 118(4):142-145, 2002**

**Autor:**

Codina Puiggrós y Cervera Radigales C

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, España

**Título original:**

[Síndrome de Guillain-Barré]

**Título en castellano:**

Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré (SGB), desde la desaparición de la poliomielitis, la causa más común de tetraparesia flácida aguda en los países occidentales, tiene una incidencia de 1.3 a 1.9 cada 100 mil habitantes por año y afecta a personas de ambos sexos y de todas las edades, aunque es infrecuente en la infancia. Se observan dos picos de mayor frecuencia: en la adolescencia tardía y en adultos jóvenes - en coincidencia con la mayor prevalencia de infección por *Campylobacter jejuni* y citomegalovirus- y en las personas de edad avanzada. En este último grupo la enfermedad se asocia con mayor mortalidad y morbilidad, probablemente por alteración de los mecanismos inmunológicos normales.

El SGB es el prototipo de enfermedad posinfecciosa; en las dos terceras partes de los enfermos hay antecedente de infecciones del tracto respiratorio o gastroenteritis. El intervalo entre el cuadro infeccioso y el inicio de los síntomas neurológicos oscila entre 6 días y 6 semanas. Habitualmente no se identifica el germen causal de la patología infecciosa previa, aunque la gastroenteritis o enteritis por *C. jejuni* son las infecciones más frecuentes en las series de EE.UU. y Europa. En China y Japón, por razones desconocidas, la incidencia de SGB posinfección con estos gérmenes es aun más alta. La infección por *H. influenzae* es también común antes del inicio de los síntomas del SGB. El citomegalovirus es el virus asociado más común; la infección es más frecuente en mujeres jóvenes con SGB, en quienes suele haber compromiso sensitivo y de los pares craneales. Los herpes virus, Epstein Barr y varicela zóster también han sido involucrados en el desarrollo de SGB. El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) también puede causar la enfermedad, especialmente en el momento de la seroconversión.

Desde el punto de vista clínico, además de las formas comunes, existen variedades axonales (sensitivomotora o motora pura) y el síndrome de Miller Fisher. Hasta hace poco tiempo, el término de SGB era intercambiable con el de polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda (PIDA), debido al infiltrado linfocitario precoz en las raíces de los nervios y en los nervios periféricos seguido de desmielinización segmentaria mediada por macrófagos.

La PIDA, la forma más común de SGB en los países occidentales, constituye el 85% al 90% de los casos. La debilidad progresiva de los miembros superiores e inferiores y la arreflexia son manifestaciones patognomónicas de la PIDA. Además, es característica la progresión de los síntomas en las semanas siguientes, la relativa simetría de las manifestaciones, la sintomatología sensitiva moderada y la afeción de los pares craneales, particularmente del nervio facial. También puede observarse disfunción autonómica y apirexia inicial. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) es característico el aumento en la concentración de proteínas con existencia de 5 o menos células (disociación albúmino/citológica). El estudio electrofisiológico es típico y muestra enlentecimiento de la velocidad de conducción, prolongación de la latencia distal y de las ondas F y bloqueos de la conducción. Se considera que la PIDA es una enfermedad reactiva, autolimitada y autoinmune. El blanco antigénico sería la membrana superficial de la célula de Schwann o mielina, lo que se acompaña de desmielinización inflamatoria primaria. Se detectaron diversos anticuerpos, como los antigangliósidos, pero todavía no se demostró una relación causal con el SGB desmielinizante aunque sí con la forma axonal. La desmielinización segmentaria es

responsable de las manifestaciones clínicas y electrofisiológicas. Al término del proceso inflamatorio autoinmune ocurre remielinización y habitualmente recuperación total. Sin embargo, en un porcentaje de enfermos la desmielinización se asocia con pérdida de axones, posiblemente atribuible a la inflamación y edema de los nervios.

El grado de pérdida se correlaciona con la recuperación y secuelas a largo plazo.

En 1986 Feasby y colaboradores describieron una forma axonal sensitivomotora, de comienzo agudo, a veces fulminante. Sin embargo, la neuropatía axonal motora aguda (NAMA) es la forma más frecuente, especialmente en China y Japón. En ella, el examen electrofisiológico revela reducción o ausencia de potenciales evocados motores distales, con velocidad de conducción motora y sensitiva normales. Los potenciales sensitivos también son normales. A diferencia del SGB típico, en esta forma hay poco compromiso de los reflejos musculares profundos, e incluso puede haber hiperreflexia. La falta de compromiso sensitivo y la escasa pérdida de axones motores podría explicar la relativa preservación de los reflejos y la rápida reaparición de los mismos, aunque no explica la hiperreflexia. Es posible que los anticuerpos antigangliósidos -antiGM1- estén involucrados en esta manifestación. De hecho, en ratones la inoculación de gangliósidos cerebrales bovinos se asocia con el desarrollo de parálisis aguda de curso monofásico. La histología revela degeneración walleriana sin infiltración linfocitaria ni desmielinización. En los axones se comprueban los anticuerpos IgG antiGM1.

El síndrome de Miller Fisher (SMF) es una forma de SGB caracterizada por la tríada de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia. Representa el 1% al 5% de los casos de SGB en los países occidentales, pero su frecuencia sería muy superior en Asia. Casi siempre evoluciona en forma benigna, con remisión de la ataxia y de la oftalmoplejía en el transcurso de 1 a 3 meses.

Hacia los 6 meses, la alteración motora suele estar ausente o ser sólo mínima. En el 90% de los pacientes con SMF se comprueban anticuerpos antigangliósidos, particularmente antiGQ1b. El contenido de dicho gangliósido es mayor en los pares craneales oculomotores (III, IV y VI), lo cual explicaría la selectividad de las manifestaciones clínicas. Los anticuerpos antiGQ1b reconocen epitopes que se expresan específicamente en los nódulos de Ranvier de estos pares craneales y también en las neuronas de los ganglios raquídeos posteriores y en la capa molecular cerebelosa. El título de anticuerpos es alto al inicio de los síntomas clínicos y desciende paralelamente con la mejoría; a las 5 semanas suelen ser indetectables, junto con la recuperación total del enfermo. Es posible, sin embargo, que aún se detecten anticuerpos durante períodos más prolongados cuando se utilizan técnicas especiales en pacientes asintomáticos.

Las inmunoglobulinas de los enfermos con SMF pueden bloquear la liberación de acetilcolina, lo cual hace pensar que los anticuerpos antiGQ1b tienen importancia patogénica en la enfermedad. También se ha constatado elevación de dichos anticuerpos en la oftalmoplejía bilateral aguda con o sin arreflexia, en SGB con oftalmoplejía y en la encefalitis de Bickerstaff. La presencia de los antiGQ1b permitiría, entonces, hablar de un síndrome inmunológico -no clínico- que ayudaría a comprender y agrupar las entidades bajo un mismo denominador patogénico. Además, el fenómeno explicaría la eficacia de determinados tratamientos, como plasmaféresis e infusión de gammaglobulina endovenosa. En el mismo síndrome inmunológico podría incluirse la ataxia aguda con arreflexia, señalan los autores.

La progresión del SGB es variable. Las manifestaciones clínicas llegan a su punto máximo entre las dos y las cuatro semanas.

Después de un corto período comienza la remisión gradual de la parálisis, que se prolonga durante semanas o meses. Por lo general la evolución es favorable; en una serie de 40 casos, el índice de mortalidad fue del 7%. Los marcadores de evolución adversa son la edad por encima de los 60 años, la tetraparesia o tetraplejía de inicio brusco y la necesidad de respiración asistida; en cambio, el pronóstico mejora en niños. Los pacientes con SGB axonal motor no suelen tener peor pronóstico; si bien algunos tienen mala evolución la mayoría suele mejorar considerablemente, incluso en forma más rápida que los sujetos con SGB desmielinizante. Asimismo, la presencia de antiGM1 en la NAMA no se asocia con mayor riesgo de evolución desfavorable.

Existiría una forma rápida y otra lenta de recuperación del SGB axonal con anticuerpos antiGM1. La primera ocurre fundamentalmente después de una infección por H. influenzae y se caracteriza por reflejos conservados en la primera etapa; la recuperación resulta rápida porque la longitud del nervio lesionado es pequeña. En cambio, la forma de recuperación lenta es más común después de la infección por C. jejuni. Aunque las diferencias se atribuyen al distinto nivel de afección de los nervios y raíces nerviosas y a la presencia de antiGM1 -responsables del bloqueo de conducción- aún se desconoce por qué algunos enfermos sufren degeneración axonal importante y curan con secuelas, mientras que otros se recuperan igual o más rápidamente que los pacientes con SGB desmielinizante.

La presencia de anticuerpos contra el gangliósido N-acetilgalactosamina -GD1a- suele acompañarse de una forma rápidamente progresiva y grave, a predominio motor y distal y con menor afección de los pares

craneales. Algunos enfermos desarrollan compromiso bulbar (orofaríngea) como manifestación más precoz o más común. Existe una clara correlación entre la infección por *C. jejuni* y el SGB axonal con antiGM1. Sin embargo, en el 50% de los casos no hay evidencia de infección. Los lipopolisacáridos del bacilo tienen una estructura gangliósida que sería la responsable de una reacción cruzada frente a epitopes comunes del axolema del nervio periférico; con H.

influenzae ocurriría algo parecido. En relación con el SMF, no se conoce el agente desencadenante, dado que en la mayoría no hay antecedente de infección gastrointestinal aunque sí de infección respiratoria.

Los pacientes con SGB deben ser internados en servicios de alta complejidad debido a que pueden evolucionar en forma rápida a la insuficiencia respiratoria. Se debe monitorear la función cardíaca y evitar las complicaciones tromboembólicas. La plasmaféresis y la infusión de gammaglobulina en altas dosis - 0.45g/kg/día durante 5 días- son igualmente eficaces aunque la última modalidad es de más fácil administración. El tratamiento combinado no parece asociarse con beneficios adicionales. No obstante, la infusión de gammaglobulina parece más eficaz en las formas con anticuerpos antiGM1. La mejoría comienza a hacerse manifiesta hacia el décimo día y en un 10% de los pacientes puede haber recaídas luego de una mejoría evidente. En enfermos con evolución desfavorable no hay una estrategia específica de tratamiento. Posiblemente, concluyen los expertos, en el futuro la vacunación anti *C. jejuni*, especialmente en sujetos de edad avanzada, reduzca la incidencia de esta enfermedad.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Qué anticuerpo se detecta habitualmente en pacientes con Síndrome de Miller Fisher?**

- A. Antigangliósido GQ1b.
- B. GQ1c.
- C. GQ5e.
- D. GQ4b.

Respuesta Correcta

## LA OBESIDAD EN HOMBRES JOVENES ESTA ASOCIADA CON LA MAGNITUD DE LAS LESIONES ATEROSCLEROTICAS

Columbus, EE.UU.

**La obesidad está asociada con la aceleración de la aterosclerosis coronaria en adolescentes y adultos jóvenes de sexo masculino.**

**Circulation** 105:2712-2718, 2002

**Autores:**

McGill HC, McMahan CA, Herderick EE y colaboradores

**Institución/es participante/s en la investigación:**

University of Texas Health Science Center at San Antonio; Southwest Foundation for Biomedical Research, San Antonio; Ohio State University, Columbus, EE.UU.

**Título original:**

[Obesity Accelerates the Progression of Coronary Atherosclerosis in Young Men]

**Título en castellano:**

La Obesidad Acelera la Progresión de Aterosclerosis Coronaria en Hombres Jóvenes

---

### Introducción

Durante años, los resultados sobre la relación entre obesidad, aterosclerosis y enfermedad coronaria (EC) fueron variables, pese a la evidencia contundente de su asociación con los factores de riesgo de EC. La relación se hizo más clara al quedar demostrado que la obesidad está asociada con la EC independientemente de otros factores de riesgo. La creciente prevalencia de obesidad en adultos y jóvenes, así como el reconocimiento del papel de la adiposidad central, dirigieron la atención a la relación entre obesidad, aterosclerosis y EC. El estudio Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) permitió evaluar los efectos de los factores de riesgo de EC en la aterosclerosis en autopsias de personas de entre 15 y 34 años que fallecieron por causas externas. En la presente experiencia los autores analizan los efectos de la obesidad en la aterosclerosis coronaria, examinan el impacto de la distribución de la grasa y presentan mapas topográficos de prevalencia de lesiones en la coronaria derecha.

### Métodos

El presente análisis está basado en la información proveniente de 2• 133 hombres y 688 mujeres. El equipo del PDAY preparó las coronarias derecha y descendente anterior para su evaluación microscópica y macroscópica. La información de la población de estudio comprendió índice de masa corporal (IMC), grasa abdominal subcutánea, colesterol total, asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y no asociado a HDL. Asimismo, los fumadores fueron identificados mediante concentraciones de tiocianato mayores de 90 g/mol/l. La hipertensión fue establecida por el grosor de la íntima de las arteriolas renales, mientras que las concentraciones de glucohemoglobina mayores del 8% permitieron establecer hiperglucemia crónica. La evaluación patológica comprendió el cálculo del porcentaje de superficie de íntima de la coronaria derecha comprometida con estrías grasas y placas fibrosas y el grado de estenosis aterosclerótica en la descendente anterior de acuerdo con el criterio de la American Heart Association (AHA). Por último, la digitalización de las imágenes de las coronarias derechas permitió determinar la prevalencia de cada tipo de lesión en la superficie del vaso.

### Resultados

El análisis reveló que la concentración del colesterol no asociado a HDL estuvo directamente correlacionada con el IMC y el grosor del panículo adiposo, mientras que los niveles de HDLc estuvieron inversamente asociados con el IMC. También se comprobó una relación directa entre los valores de glucohemoglobina y el IMC. La prevalencia de tabaquismo descendió con el aumento del IMC, mientras que la de hipertensión fue mayor en los sujetos con valores de IMC superiores a 30. En otro orden, en los hombres, la extensión de estrías grasas en la coronaria derecha aumentó con el incremento del IMC, fenómeno que también se observó en mujeres con panículo adiposo grueso. La magnitud de las placas fibrosas aumentó con el incremento del IMC en los hombres, independientemente del grosor del panículo adiposo. Los varones con IMC mayor de 30 y panículo importante presentaron mayor cantidad de placas. Por otra parte, en las mujeres, ni el IMC ni el grosor del panículo se asociaron con la extensión de este tipo de lesiones. No se comprobaron interacciones significativas entre la edad y la obesidad o entre la raza y la obesidad en el desarrollo de estrías o placas. La adiposidad no modificó los patrones de distribución de las lesiones en la coronaria derecha en la población de estudio. La adiposidad aumentó la prevalencia de estrías y placas en los hombres, con leve impacto en la población femenina. Las lesiones se encontraron con mayor frecuencia en los primeros 2 a 3 cm de la coronaria derecha y en hombres, siendo los efectos de la adiposidad en la placas más evidentes en menores de 25 años. Con respecto al

análisis de la otra coronaria, los individuos con IMC superior a 30 presentaron mayor prevalencia de lesiones de grados 2 a 3, 4 a 5 y estenosis que superó el 40%, relación no detectada en la muestra femenina.

El grosor del panículo adiposo no se correlacionó con el grado AHA o con la estenosis en hombres y mujeres. Finalmente, aunque la obesidad se asoció con las concentraciones del HDLc y del colesterol no asociado al HDL, colesterol, hipertensión, tabaquismo y niveles de glucohemoglobina, estos factores de riesgo sólo fueron responsables del 15% del efecto de la obesidad en el desarrollo de aterosclerosis.

### **Conclusiones**

Los resultados demuestran que la obesidad en el adolescente y el adulto joven de sexo masculino está asociada con la magnitud y la severidad de las lesiones ateroscleróticas tempranas. La presente conclusión coincide con resultados previos indicativos de que la obesidad en la juventud no sólo pronostica obesidad en la edad adulta, sino que también predice morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria. Los hallazgos indican que la obesidad acelera la progresión de la aterosclerosis con anterioridad a la aparición de manifestaciones clínicas. Dada la prevalencia creciente de la obesidad en personas jóvenes, los autores enfatizan la importancia de los esfuerzos para controlarla.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Qué factor se asocia con la progresión de la aterosclerosis en hombres jóvenes?**

*A. Obesidad.*

*B. Tabaquismo.*

*C. Hipertensión.*

*D. Hipertrigliceridemia.*

Respuesta Correcta

## **BIOINFORMATICA Y MEDICINA DEL FUTURO**

Manchester, Reino Unido/span>

**La bioinformática aplica herramientas de computación en el análisis y la interpretación de datos biológicos. Permitirá en un futuro la comprensión funcional del genoma humano, abriendo puertas al diseño de drogas y a una medicina personalizada.**

**British Medical Journal** 324:1018-1022, 2002

**Autores:**

Bayat, A

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Centre for Integrated Genomic Medical Research, University of Manchester, Manchester, Reino Unido

**Título original:**

[Bioinformatics. Science, medicine and the future

**Título en castellano:**

Bioinformática. Ciencia, medicina y futuro. Revisión clínica

---

### **Introducción**

Una enorme cantidad de datos biológicos se ha generado a partir del proyecto genoma humano y de otros proyectos de secuenciación del material genético de otros organismos. Esto comenzó a demandar métodos para analizarlos e interpretarlos y así apareció una nueva ciencia: la bioinformática. Este campo interdisciplinario combina las herramientas informáticas con matemática, física y biología, esenciales para el manejo de grandes cantidades de información biomédica.

En este trabajo se describen las principales herramientas de la bioinformática, actualmente a disposición de biólogos, médicos e investigadores y sus posibles aplicaciones clínicas en el futuro.

### **Métodos**

El artículo se basa en la experiencia personal del autor y en artículos recientes seleccionados de revistas científicas como Science, Nature Genetics, Nature Genetics Reviews y Nature Medicine.

### **Resultados**

El año pasado se anunció el mapeo completo del genoma humano y también recientemente se conocieron las secuencias genómicas de diversas bacterias, así como de algunos eucariontes tales como la levadura de cerveza, el gusano *Caenorhabditis elegans*, la mosca de la fruta y la especie vegetal *Arabidopsis thaliana*. Mientras tanto, se continúa la secuenciación de muchas otras especies eucariontes más complejas, como peces, roedores y primates distintos del ser humano. El conocimiento que se obtenga a partir de estos datos tendrá implicaciones importantes para nuestra comprensión de la biología y de la medicina. Como resultado de la investigación paralela del genoma y del conjunto de proteínas que a partir de él se fabrican (proteoma), será posible no sólo localizar genes individuales sino también comprender su función biológica.

Las principales herramientas de la bioinformática son programas de computación e internet. Con los recursos y las bases de datos disponibles en la web se puede analizar una mirada de secuencias de ADN y proteínas. Cualquiera que tenga acceso a internet y se conecte con las páginas web correspondientes, puede descubrir la composición de biomoléculas como ácidos nucleicos y proteínas en forma gratuita (para aquellas páginas con ingreso libre). Sin embargo, el manejo y el análisis de tan cuantiosa disponibilidad de datos comienzan a hacerse más complejos y la nueva disciplina de la bioinformática empieza a requerir personal especializado en este tipo de programas de computación.

Debido a la naturaleza diversa de los datos que van apareciendo, no existe un registro maestro que abarque toda la información existente en la materia. Hay sitios públicos y privados en la web que describen enfermedades genéticas, algunos permiten buscar la localización de un gen a partir de una determinada secuencia de ADN, y otros posibilitan la asociación de mutaciones génicas y polimorfismos con el riesgo de padecer patologías específicas.

Desde que se ha completado el primer borrador del genoma humano, el énfasis en la investigación ha cambiado de los genes en sí al producto de ellos. Es decir que, en el análisis y en la interpretación de la información biológica comienza a valorizarse el proteoma, así como la diversidad de ARN mensajeros sintetizados en una determinada célula (transcriptoma). Por ejemplo, se ha comenzado a comparar los niveles de expresión de miles de genes en tumores benignos y malignos. Clasificar los tumores según sus

perfiles de expresión génica puede proveer novedosos blancos de abordajes terapéuticos.

La investigación bioinformática sobre proteínas se basa en datos obtenidos por electroforesis bidimensional. Después de separarlas, identificarlas y caracterizarlas, el desafío subsiguiente es predecir sus estructuras espaciales. Los biólogos estructurales usan las herramientas de esta nueva disciplina para crear modelos moleculares tridimensionales a partir de los resultados obtenidos mediante cristalografía de rayos X, resonancia magnética nuclear y microscopía electrónica.

Otras tareas bioinformáticas incluyen el análisis de la variación génica, la predicción de la función de un gen y de una proteína, la detección del andamiaje de regulación genética, la simulación de procesos de diferenciación celular, y el análisis de los mecanismos moleculares que subyacen a la interacción gen-enfermedad.

#### Discusión

El proyecto genoma humano planea concluir la secuencia de genes para el 2003. La lista completa de genes humanos podría proveer estrategias para el descubrimiento de nuevos medicamentos, y la terapia génica para enfermedades donde sólo hay un gen defectuoso podría tornarse una cuestión de rutina.

Herramientas bioinformáticas básicas se encuentran ya disponibles para ayudar en el diagnóstico y en el tratamiento en algunas situaciones clínicas particulares. Otras, ya se emplean para obtener información sobre desórdenes genéticos. También se han utilizado para el diseño por computadora de nuevos fármacos, por ejemplo, para que éste interfiera en forma específica con la actividad biológica de una enzima.

En el corto plazo, la bioinformática servirá para identificar variantes génicas que aumenten la susceptibilidad para alguna enfermedad y echará luz sobre los mecanismos patogénicos en ella involucrados, proveyendo oportunidades para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Por ejemplo, recientemente se han identificado blancos potenciales de acción antitumoral a partir de los perfiles de expresión génica de distintos tipos de tumores malignos.

A largo plazo, a partir del estudio bioinformático integral del genoma, de los registros clínicos y patológicos, probablemente se puedan deducir posibles reacciones adversas a drogas en forma individual a partir de un simple análisis genético. Usar la información genética para tratar en forma individual a un paciente con la terapia que mejor le convenga, abriría una nueva era con una medicina mucho más personalizada.

El estudio de desórdenes genéticos que comenzó inicialmente con la investigación de genes individuales aislados hoy se preocupa por descubrir y comprender redes de genes que interaccionan en forma compleja, con el fin de identificar sus funciones en la enfermedad. Como resultado de todo esto, la idea de una medicina hecha a medida del paciente parece estar emergiendo.



## HALLAZGOS RECIENTES EN HIPERTENSION ARTERIAL

París, Francia.

### **Comentario sobre los principales hallazgos en hipertensión arterial, particularmente los referidos al tratamiento de diabéticos tipo 2 y la prevención secundaria del accidente cerebrovascular.**

**Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux 95(1):9-12, Ref.: 12, 2002**

**Autor:**

Laurent S

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Service de Pharmacologie et INSERM EMI, Hôpital Européen Georges Pompidou, Leblanc, París, Francia

**Título original:**

*[L'Essentiel de 2001 sur l'Hypertension Artérielle]*

**Título en castellano:**

*Hallazgos Recientes en Hipertensión Arterial*

#### **Introducción**

Durante el año 2001 se publicaron numerosos ensayos sobre hipertensión arterial; entre estos trabajos se destacan los que estudiaron la prevención del deterioro renal con antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) en pacientes con diabetes tipo 2 y la prevención del accidente cerebrovascular (ACV) con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

#### **Tratamiento de la hipertensión en diabéticos tipo 2**

En el tratamiento de la hipertensión en diabéticos tipo 2 se destacan 3 estudios con ARA II, los estudios IRMA 2, IDNT y RENAAL. El estudio IRMA 2 (Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria) correspondió a la investigación del papel del ARA II irbesartán en pacientes diabéticos con microalbuminuria. En este trabajo multicéntrico se incluyeron 590 pacientes, asignados aleatoriamente al tratamiento con irbesartán 150 mg/día o 300 mg/día, o placebo. El criterio principal de evaluación fue el desarrollo de nefropatía diabética, definida como albuminuria persistente superior a 288 mg/24 horas (200 gg/min), o al menos 30% superior al valor basal. El objetivo del tratamiento fue mantener la presión arterial inferior a 135/85 mmHg. Según la revisión del autor, la presión arterial disminuyó significativamente con irbesartán ( $p = 0.004$ ) respecto del placebo; con este fármaco la reducción de la albuminuria fue del 38% con la dosis de 300 mg/día y del 24% con 150 mg/día y del 2% con placebo. La recuperación de la normoalbuminuria ( $< 20$  gg/min) en la última visita de control fue mayor con irbesartán, 34% con la dosis de 300 mg/día y 24% con 150 mg/día, que con placebo (21%). En conclusión, el estudio IRMA 2 demostró que el tratamiento con altas dosis de irbesartán (300 mg) ofrece un efecto nefroprotector en diabéticos tipo 2 hipertensos con nefropatía precoz.

El estudio RENAAL (Reduction of endpoints in non-insulin dependent diabetes mellitus with the angiotensin II antagonist losartan) investigó el empleo de losartán en diabéticos tipo 2 hipertensos. El ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado y a doble ciego, comparó el empleo de losartán en dosis de 50 a 100 mg/día con placebo en 1• 513 pacientes de 31 a 70 años, con proteinuria superior a 0.5 g/24 horas y creatinemia de 13 a 30 mg/dl. Luego de un seguimiento promedio de 3.4 años se evaluó, como criterio principal, el tiempo hasta la duplicación de la creatinemia en combinación con el desarrollo de insuficiencia renal terminal o el fallecimiento. El tratamiento con losartán redujo en un 16% el riesgo relativo combinado ( $p = 0.02$ ); y la reducción del riesgo de duplicación de la creatinemia fue del 25%, y la del riesgo de insuficiencia renal terminal resultó del 28%. Al final del estudio, la presión arterial fue comparable entre los dos grupos: 140/74 mmHg con losartán y 142/74 mmHg con placebo. Si bien la morbimortalidad cardiovascular fue similar en ambos grupos, la probabilidad de internación por insuficiencia cardíaca disminuyó con losartán (reducción relativa del riesgo del 32%;  $p = 0.005$ ). En conclusión, el estudio RENAAL demostró el efecto renoprotector del losartán en diabéticos tipo 2 hipertensos con nefropatía promedio.

El estudio IDNT (Irbesartan in diabetic nephropathy trial), que evaluó la administración de irbesartán en 1• 715 pacientes diabéticos hipertensos con nefropatía manifiesta caracterizada por una proteinuria de 0.9 g/24 horas o más y creatinemia de 11 a 30 mg/dl brindó, una vez más, resultados favorables a esta droga. Con un seguimiento promedio de 2.6 años, la presión arterial se mantuvo comparable en el grupo irbesartán (en dosis de 300 mg/día) con un grupo de referencia tratado con amlodipina (10 mg/día) y más baja que en el grupo placebo. Irbesartán, además, produjo una reducción del riesgo relativo del criterio principal combinado (tiempo hasta la duplicación de la creatinemia, desarrollo de insuficiencia renal



terminal y fallecimiento) del 20% y del 23% en comparación con el placebo y la amlodipina, respectivamente. El aumento de la creatinemia fue más lento con irbesartán respecto de los otros dos grupos. En particular, este estudio demostró que los beneficios nefroprotectores del irbesartán son independientes de la reducción de la presión arterial.

Estos tres estudios pusieron en clara evidencia la capacidad de los ARA II para retrasar el deterioro renal en diabéticos hipertensos, por un mecanismo independiente del control de la hipertensión. Sin embargo, la prevención con estos tratamientos de las complicaciones vasculares de la diabetes no tuvo el mismo éxito que la prevención del deterioro renal, dado que no se observaron beneficios significativos con losartán o irbesartán respecto del placebo.

#### **Prevención de accidentes cerebrovasculares**

La prevención secundaria de ACV fue un tema de particular interés del estudio PROGRESS (Perindopril protection against recurrent stroke study), un ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado y controlado con placebo, que evaluó la eficacia del perindopril en 6• 105 pacientes hipertensos con antecedentes de ACV isquémico transitorio. La dosis de perindopril, inicialmente de 2 mg/día, fue aumentada hasta 4 mg/día; en un grupo de pacientes se administró conjuntamente indapamida a la dosis de 2.5 mg/día.

En comparación con el grupo placebo, en el cual la tasa de ACV recurrente fue del 14%, con el tratamiento activo la tasa disminuyó al 10%, lo que significó una reducción del riesgo relativa del 28%. El tratamiento combinado disminuyó en un 24% el riesgo de ACV isquémico, en un 50% el de ACV hemorrágico y redujo la presión arterial en 12/5 mmHg; la reducción de la presión arterial fue de 5/3 mmHg con perindopril solo, sin que se observara menor riesgo de ACV o eventos cardiovasculares mayores con esta droga en monoterapia.

Este estudio demostró que la reducción de la presión arterial en pacientes con antecedentes de ACV reduce notoriamente el riesgo de recurrencia. En este sentido, los beneficios del tratamiento combinado con indapamina y perindopril fueron mayores que los correspondientes al uso de perindopril como monoterapia.

#### **Conclusión**

En el año 2001 se publicaron 4 estudios importantes sobre la prevención del riesgo de complicaciones médicas en pacientes hipertensos. Tres de ellos, IRMA 2, IDNT y RENAAL, relacionados con el empleo de ARA II, en particular losartán e irbesartán, en diabéticos tipo 2 hipertensos, demostraron claramente los beneficios en la prevención o retraso del deterioro renal en estos pacientes; estos beneficios fueron independientes del grado de reducción de la presión arterial.

El estudio PROGRESS desmóstró la eficacia de la combinación de un diurético (indapamida) y un IECA (perindopril) en la reducción de la recurrencia de ACV en pacientes con antecedentes de haber padecido estos episodios.