



Volumen 14, Número 3, Mayo 2007

Resúmenes SIIC

● DETERMINACION DEL PH PARA EL DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO

Los Angeles, EE.UU.

La determinación del pH esofágico de 24 horas permite certificar la existencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico, cualquiera sea el cuadro clínico presente o los resultados endoscópicos.

Journal of Clinical Gastroenterology 37(1): 14-22, Jul 2003

Autores:

Streets CG, DeMeester TR

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Surgery, Keck School of Medicine, University of Southern California

Título original:

Ambulatory 24-Hour Esophageal pH Monitoring

Título en castellano:

Monitoreo Ambulatorio de 24 Horas del pH Esofágico. ¿Por qué, Cuándo y Qué Hacer?

Se estima que el 11 % de la población norteamericana siente ardor de pecho cotidiano y que 30 % lo sufre cada 3 días. A pesar de esa información, la verdadera prevalencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en la sociedad, es difícil de determinar debido a que ella puede manifestarse por numerosos síntomas atípicos. Además, no es seguro que las personas que tienen manifestaciones clínicas cada 3 días, en verdad padezcan ERGE. En consecuencia, se emplean las siguientes pruebas para identificar las personas realmente afectadas: esofagograma contrastado con bario, fibroendoscopia digestiva alta (FEDA), prueba de perfusión ácida y pnehachimetría ambulatoria de 24 horas. De todas ellas, la última mencionada se emplea con progresiva asiduidad debido a tres razones: 1) esta técnica mide y cuantifica el problema fisiopatológico del ERGE, en especial el tiempo de exposición del esófago distal al jugo gástrico excesivo, 2) la medida está cuantitativamente relacionada con el grado de injuria mucosa del esófago y 3) los episodios de exposición al jugo gástrico ácido pueden ser correlacionados con los síntomas que aqueja el paciente.

El artículo presente discute por qué el monitoreo ambulatorio del pH esofágico durante 24 horas (MApH) se ha transformado en el patrón de oro para el diagnóstico de la ERGE, la manera de interpretar los resultados empleando la medida del pH, el mejor procedimiento para llevar a cabo el estudio y las modificaciones técnicas que se han hecho para mejorar la prueba.

Definición de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

En la práctica clínica, es necesario y conveniente tener una precisa definición de una enfermedad antes de investigarla y proceder a su diagnóstico. Desafortunadamente, con el correr del tiempo la falta de una definición de la ERGE universalmente aceptada, ha dificultado la investigación y confundido la literatura. Algunos investigadores han empleado los síntomas para caracterizar la enfermedad, mientras que otros se concentraron en la presencia de sus complicaciones, tal como

la esofagitis endoscópica. La definición empleada por los autores es la siguiente: exposición anormal del esófago al jugo gástrico, independientemente de los síntomas o complicaciones. En la mayoría de los pacientes el jugo gástrico contiene hidrogeniones que pueden ser usados como marcadores del reflujo. Su presencia es detectada mediante el monitoreo del pH en la luz esofágica a lo largo de un período de 24 horas.

Por qué el monitoreo del pH esofágico es el patrón oro para el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico

Los síntomas experimentados por los individuos considerados como portadores de ERGE son numerosos y variados. Los típicos consisten en ardor de pecho y regurgitación, mientras que los atípicos incluyen disfonía, sibilancias, tos y toracoalgia. A pesar de que la exposición de la mucosa esofágica habrá de causar uno o más de esos síntomas, no es correcto apoyarse sólo en ellos como indicativo de dicha exposición. En ausencia de esofagitis endoscópica, existen muchos otros trastornos que pueden dar lugar a manifestaciones similares, tales como espasmo esofágico difuso, acalasia, carcinoma, estenosis pilórica, colelitiasis y coronariopatía. Es también necesario tener en cuenta que la ERGE puede incluir elementos de reflujos duodenogástrico y esofagofaríngeo. Los primeros, predominantemente gástricos, son epigastralgia, náuseas, vómitos, repleción posprandial y eructos. Los síntomas del reflujo esofagofaríngeo son en especial respiratorios: ronquera, sibilancias y tos crónica. En un paciente con enfermedad por reflujo, estos síntomas atípicos pueden estar presentes en tal medida, que hasta lograrían enmascarar los típicos de ardor de pecho y regurgitación. Hacer el diagnóstico de exposición esofágica excesiva al jugo gástrico sobre la única base de los síntomas atípicos presentes puede hacer pasar por alto la enfermedad en un número importante de pacientes. En efecto, la sensibilidad de los síntomas (capacidad de inducir al diagnóstico de ERGE cuando se sabe presente) es de 68 % y su especificidad de 63 % (capacidad de excluir ERGE cuando es conocida su ausencia). En consecuencia los síntomas atípicos deben ser evaluados con cautela si se sospecha reflujo y el paciente no responde al tratamiento, y también si se programa alguna terapéutica invasiva, porque no existe un solo complejo sintomático suficiente para diagnosticar ERGE sin plantearse algún diagnóstico diferencial. Muchos pacientes pueden referir dispepsia funcional y no padecer en realidad una ERGE. y en tal caso habrá sido un error prescribir tratamiento supresivo de ácido. Un ejemplo de ello es haber indicado inhibidores de la bomba de protones en pacientes con síntomas persistentes después de operaciones antirreflujo, 76 % de los cuales tenían en verdad exposición normal del esófago al ácido.

La exposición persistente de la mucosa esofágica al jugo gástrico no causa siempre lesiones de la mucosa, tales como ulceración, esofagitis, estrechez o metaplasia de Barrett en todas las personas. En consecuencia, no es posible definir la enfermedad por la presencia de alteraciones en la mucosa. La FEDA, si bien es capaz de identificar las lesiones causadas por la enfermedad, puede llevar a la falsa conclusión de que si no existen tales lesiones no hay ERGE. Desde el momento que solamente la mitad de los pacientes con ERGE carecen de lesiones mucosas groseras, la FEDA tiene una sensibilidad diagnóstica de 62 %. Las lesiones cuando están presentes constituyen un signo confiable de exposición incrementada al jugo gástrico y tienen una especificidad de 96 %. En raras ocasiones la esofagitis puede ser causada por lesión química inducida por drogas.

La experiencia con otras pruebas diagnósticas para ERGE han sido decepcionantes. El esofagograma con bario raramente demuestra el reflujo. Por el contrario, enfoca las alteraciones anatómicas asociadas con la enfermedad, tales como hernia hiatal, anillo de Shatzky o estenosis. En consecuencia, tiene una sensibilidad diagnóstica de 40 % y una especificidad de 85 %. La prueba de Bernstein en que 0.1N de HCl es infundido alternadamente con solución isotónica de ClNa dentro del esófago, mientras se invita al paciente a informar sobre sus síntomas, tiene una sensibilidad de 84 % y una especificidad de 83 %. Su valor real es para medir la sensibilidad del esófago al jugo gástrico ácido. En contraste, el MapH tiene la más alta sensibilidad y especificidad para el ERGE, ambas de 96 %. La razón es que otras pruebas permiten *inferir* la presencia del ácido en el esófago y por lo tanto son proclives a errores, mientras que el MapH en verdad *mide* la cantidad de exposición al jugo gástrico.

Por recomendación académica, el empleo del MapH se aplica para: 1) documentar la exposición esofágica anormal al ácido en un paciente cuya FEDA es normal y que está siendo evaluado para cirugía antirreflujo, 2) para evaluar pacientes después de cirugía antirreflujo, sospechosos de persistencia de reflujo anormal, 3) estudiar pacientes con endoscopia normal o hallazgos

endoscópicos ambiguos o síntomas de reflujo, refractarios a inhibidores de la bomba de protones, 4) detectar reflujo en pacientes con dolor torácico, después de haber excluido la presencia de enfermedad cardíaca, 5) evaluar pacientes con manifestaciones sospechosas tanto de ser otorrinolaringológicas (laringitis, faringitis, tos crónica) como ERGE, y 6) documentar ERGE concomitante en un adulto no asmático alérgico, sospechoso de padecer asma inducido por reflujo. La medida de la efectividad de la terapia de supresión ácida ha sido recientemente llevada a cabo mediante MApH. Se ha demostrado que medicación inadecuada, a pesar de haber sido efectiva para controlar los síntomas permitió que continuara el reflujo con la consiguiente injuria de la mucosa esofágica.

La experiencia con el MApH puso en evidencia que hay varias razones para el aumento de la exposición de la mucosa esofágica al ácido. Todas ellas pueden dar lugar a síntomas de ERGE, aunque no siempre lo hacen. Ellas son: 1) sobredistensión del estómago por deglutir aire o hacer ingestas muy copiosas, de lo cual resulta una pérdida temporaria de la barrera del esfínter esofágico inferior (EEI), 2) pérdida estable de la barrera del EEI, 3) depuración esofágica inefectiva del reflujo fisiológico debido a disminuida motilidad del cuerpo esofágico o bien a la disminución de la producción salivar, 4) hipersecreción gástrica ácida, y 5) demora en el vaciado gástrico secundario a enfermedad neuromuscular o a obstrucciones que interfieran con la evacuación del estómago.

Cómo interpretar el monitoreo del pH esofágico. Puntaje compuesto

El MApH se encuentra disponible para su empleo desde los comienzos de la década del '60, pero recién 10 años más tarde se simplificó el procedimiento y se aplicó un método para interpretar los resultados obtenidos. La sonda mide y registra continuamente el pH esofágico, 5 cm por arriba del borde superior del EEI durante un período de 24 horas. La localización precisa de la sonda es importante, ya que de la altura en que se ubica depende la mayor o menor exposición fisiológica al ácido y por consiguiente la medida de los valores normales. Además, si se ubica la sonda a 5 cm, se permite el movimiento del EEI en sentido cefálico durante la deglución sin el riesgo de que descienda al ambiente ácido del estómago.

Es de particular interés analizar el registro del MApH en el momento en que el pH esofágico es menor de 4. La cifra mencionada se determinó por las siguientes razones: 1) a pH 4 las personas normales empiezan a sentir el ardor de pecho, 2) la pepsina, clave para la generación de esofagitis, se activa a pH menor de 4, 3) en personas normales sin ERGE, el valor promedio del pH es mayor de 4 en 98,5 % durante el monitoreo de 24 horas.

La medida del tiempo en que la mucosa del esófago está expuesta a un pH menor de 4 durante las 24 horas de la prueba permite: 1) cuantificar cuándo, cómo y durante cuánto tiempo ocurre esa exposición, 2) medir el tiempo que le lleva al esófago depurar ese ácido, 3) relacionar los síntomas con la exposición al medio ácido. El período de 24 horas es necesario para que la medida se lleve a cabo durante un ciclo circadiano completo, y para permitir correlacionar el efecto de la actividad física y la posición del cuerpo sobre la exposición del esófago al ácido.

En la institución de los autores, los estudios se realizan durante 24 horas, para que se puedan interpretar correctamente los datos de 20 a 22 horas, aunque otros centros aceptan registros más breves y refieren haber obtenido resultados igualmente confiables.

Se registran las siguientes determinaciones: 1) el tiempo acumulado en que el pH esofágico es menor de 4, expresado como porcentaje del total, tanto en posición de pie como en decúbito, 2) la frecuencia de episodios de reflujo expresada como el número de episodios en 24 horas, y 3) la duración de los episodios expresada como el número de episodios mayores de 5 minutos en las 24 horas y el tiempo en minutos del episodio más prolongado del registro.

En ocasiones puede ser de ayuda conocer el tiempo en que el pH se encontró por arriba de 6, 7 y 8 a los efectos de cuantificar la exposición alcalina. Si bien la causa más común de este proceso es el reflujo gástrico de contenido alcalino, también puede ocurrir por aumento de la secreción salivar o por contaminación bacteriana a partir de piezas dentarias enfermas.

Se tomaron los valores normales de estas determinaciones en 50 personas asintomáticas, que a estos efectos se comportaron como controles. Los límites normales superiores se marcaron en el 95° percentil. Todo paciente sintomático cuyas determinaciones queden por fuera de este percentil por haber sobrepasado el umbral, se considera anormal sólo para la determinación específica bajo análisis, porque en realidad es posible que no todos los parámetros sean coincidentemente anormales. El componente anormal que se presentó con más frecuencia ha sido la exposición ácida

en posición reclinada, mientras que el número total de episodios de reflujo tuvo la más baja incidencia de anormalidad. Para resolver el problema de las determinaciones normales de algunos componentes y normales de otros en un mismo paciente, se empleó la desviación estándar con respecto a la media para cada componente.

Como resultado de considerar los valores resultantes de todos los componentes, se obtiene un puntaje final del conjunto.

Los autores hacen mención que durante muchos años los patólogos creyeron que el único criterio para diagnóstico de la esofagitis era la inflamación, hasta que se hizo evidente que algunos pacientes con clínica sugestiva de reflujo tenían FEDA normal o con anormalidades mínimas. En las biopsias de estos pacientes se encontró hiperplasia del epitelio escamoso, que les resultó sugestivo de lesión inducida por ácido. Aquélla, definida por patrones histológicos característicos, se correlacionó en forma directa con el grado de exposición esofágica al ácido. También se hallaron signos de que la formación de mucosa cardial representaba el signo histológico más temprano de reflujo gastroesofágico, del mismo modo que en el esófago de Barrett la longitud de mucosa cardial con cambios intestinales se correlacionó con la exposición al ácido del tramo distal del órgano, tal como se pudo demostrar por MApH.

Realización de la prueba

Se inicia luego de la adecuada colocación de la sonda y la conexión a los dispositivos de registro. Debe haberse suprimido la medicación que pudiera modificar la secreción o la motilidad digestiva. El paciente debe permanecer en ayunas desde la noche previa al estudio. Se anestesia en forma tópica las fosas nasales. Para ubicar la sonda se emplea manometría, a fin de identificar EEI. Se lleva la sonda hasta el medio ácido del estómago y se la retira hasta que quede ubicada a 5 cm por arriba de él. La sonda se fija a la nariz y se invita al paciente a iniciar sus actividades cotidianas habituales con excepción de ingerir alimentos entre comidas, beber gaseosas y alcohol, fumar y mascar goma. Trascorridas 24 horas regresa al laboratorio donde se le retira la sonda, la cual es conectada a una computadora provista del programa adecuado para recibir los datos recogidos durante el estudio.

Nueva técnica

Debido al disconfort de los pacientes y a los posibles sesgos derivados de las restricciones voluntarias de los pacientes que evitan actividades provocadoras de reflujo, se propuso reemplazar la sonda nasoesofágica por una tecnología más avanzada. Consiste en una cápsula que se fija a la mucosa ubicada a 5 cm del EEI luego ser llevada al sitio de destino por un catéter portador, el cual se retira luego de haber cumplido con su cometido. Esa cápsula recoge la información y la trasmite por radiotelemedición a un receptor alojado en el cinturón que lleva el paciente.

Conclusión

El monitoreo del pH esofágico de 24 horas permite la medida de la exposición de la mucosa esofágica al ácido. Cuando ello se expresa bajo la forma de un puntaje compuesto, resulta en un método excelente para diagnosticar con certeza la presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico. La prueba tiene elevada sensibilidad, especificidad y reproducibilidad. El procedimiento radiotelemétrico de reciente invención tiene el beneficio de hacer las determinaciones más aceptables por los pacientes.

Autoevaluación de Lectura

¿Mediante qué procedimiento se ubica el esfínter esofágico inferior?

- A. Ecoendoscopia
- B. Fibroendoscopia digestiva alta.
- C. Esofagomanometría.
- D. Videodeglución con prueba de reflujo.

[Respuesta Correcta](#)

CELULAS MADRE COMO OBJETIVO TERAPEUTICO FUTURO PARA EL CANCER DE PROSTATA

York, Reino Unido

El cáncer de próstata metastásico aún es incurable con las terapias actuales. Aunque se debate al respecto, la célula madre que da origen al cáncer podría ser el objetivo más importante para el tratamiento de esta neoplasia.

European Journal of Cancer 42(9):1213-1218, Jun 2006

Autores:

Collins AT, Maitland NJ

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Biology, YCR Cancer Research Unit, University of York

Título original:

Prostate Cancer Stem Cells

Título en castellano:

Células Madre de Cáncer de Próstata

Introducción

Las células madre tienen gran capacidad de autorrenovación, lo que permite su persistencia durante toda la vida del huésped; además, podrían dar origen al cáncer. Varios experimentos realizados desde la década del 60 mostraron que los cánceres están compuestos por una población celular heterogénea con diferencias respecto de su potencial de autorrenovación y de reconstituir el tumor luego de ser trasplantadas. Esto condujo a especular que las células tumorales podrían originarse de un número reducido de células madre cancerígenas. Dos teorías fueron propuestas para intentar explicar estas observaciones: en primer lugar, la teoría estocástica predice que cada célula dentro de un tumor tiene el potencial de iniciar el proceso carcinogénico. No obstante, la probabilidad de que cada célula ingrese al ciclo celular es reducida. Este modelo predice que los mecanismos tumorogénicos funcionan en todas las células. Por su parte, la teoría de la jerarquía propone que el tumor es funcionalmente heterogéneo y sólo una subpoblación de células puede iniciar el crecimiento tumoral. Este modelo señala que las células que originan el tumor difieren del resto y predice que la extirpación de la masa tumoral puede conducir a remisión, siempre y cuando incluya a las células que originan la carcinogénesis. Si las células madre tumorales no pueden eliminarse, el tumor volverá a crecer. La distinción entre estos modelos requiere de la definición de las diferentes poblaciones celulares dentro de los tumores, de acuerdo con el fenotipo de la superficie celular, su purificación y la determinación de su función *in vitro* e *in vivo*. Bonnet y Dick

demonstraron que la fracción celular CD34+ de los pacientes con leucemia mieloide aguda incluía a todas las células iniciadoras de leucemia. Luego, estudios similares mostraron que las subpoblaciones de células tumorales de mama y cerebro presentan características de células madre tumorales. Estos estudios concluyeron que el clon leucémico o cancerígeno se encuentra organizado en un orden jerárquico en el que sólo un subgrupo de células tumorales posee la capacidad de originar nuevo crecimiento tumoral.

Arquitectura del epitelio prostático

La próstata se desarrolla del seno urogenital en respuesta a la testosterona. La próstata embrionaria está compuesta de varias capas de epitelio rodeadas de mesénquima. A las 10 semanas de gestación se inicia un proceso de formación ductal, con crecimiento de brotes epiteliales que forman conductos que se ramifican desde la uretra y terminan en acinos. A partir de la semana 20 y hasta la pubertad, los acinos y conductos prostáticos inmaduros se rodean de múltiples capas de células inmaduras. Durante el primer año de vida se produce un período de crecimiento, seguido de quiescencia hasta la pubertad, cuando se genera un estímulo del crecimiento asociado con la elevación de la testosterona. En ese momento, el epitelio estratificado inmaduro se diferencia en uno conformado por 2 capas: una externa de células cuboides aplanadas y una interna, de células cilíndricas secretoras. En el epitelio prostático maduro normal pueden distinguirse 3 tipos celulares principales: células basales, secretoras lumbinales y neuroendocrinas. Las células secretoras lumbinales constituyen el compartimiento exocrino de la próstata y secretan el antígeno prostático específico (PSA [*prostate-specific antigen*]) y la fosfatasa ácida prostática (FAP) hacia la luz glandular. Estas células son bien diferenciadas y representan el tipo celular mayoritario en el epitelio normal e hiperplásico. Expresan niveles elevados de receptores de andrógenos (RA) y dependen de estas hormonas para su supervivencia. Las células basales son relativamente indiferenciadas y no presentan actividad secretora; pueden ser planas o cuboides. Expresan receptores de estrógenos y proliferan bajo terapia estrogénica. Por último, las células neuroendocrinas se ubican en el epitelio de los acinos y en los conductos glandulares. Son bien diferenciadas, insensibles a andrógenos y la secreción predominante es serotonina y tirotrófina.

Datos experimentales de células madre prostáticas

La existencia de células madre en la próstata parece estar mejor demostrada en experimentos de andrógenos en roedores. La próstata es un órgano que depende de los andrógenos: involuciona luego de la castración pero puede regenerarse por completo si se restablecen los niveles de andrógenos. Este ciclo de involución-castración puede repetirse varias veces; por lo tanto, debe existir una población de células madre independientes de andrógenos responsables de la regeneración de la glándula. Isaacs y Coffey propusieron el modelo de células madre para el epitelio prostático, en el que éstas –independientes de andrógenos– originan una población de células respondedoras a andrógenos –aunque independientes– que pueden amplificar el número de células secretoras lumbinales dependientes de andrógenos.

Aún se discute la ubicación e identidad de las células madre en la próstata murina. Cada conducto prostático comprende una región proximal unida a la uretra, una región intermedia y una región distal. Las células en proliferación se hallan en la porción distal de los conductos y pueden crecer en forma significativa al ser injertadas bajo la cápsula renal en combinación con tejido mesenquimal embrionario del seno urogenital. Por ello, se sugirió que las células madre prostáticas se ubican en la región distal.

No obstante, Tsujimura y colaboradores señalaron que en la región proximal se encuentra una subpoblación de células epiteliales que ciclan en forma lenta, poseen un elevado potencial proliferativo *in vitro* y pueden reconstituir estructuras glandulares ductales muy ramificadas en geles de colágeno. Además, estos investigadores propusieron que las células madre prostáticas epiteliales están concentradas en la región proximal de los conductos y que originan las células amplificadoras que migran hacia la región distal. Estos 2 estudios manifiestan la existencia de una jerarquía de células madre en la próstata, dado que pueden regenerarse capas de células lumbinales y basales del tejido proximal y distal.

Las investigaciones más recientes se han concentrado en identificar a las células madre mediante el empleo de marcadores de superficie celular como Sca-1. Se observó una población de células Sca-1+ regeneradoras en la región proximal de los conductos prostáticos del ratón. Estos estudios también mostraron expresión Sca-1 esporádica en la región distal de los conductos y la actividad

regenerativa también podría atribuirse a las células Sca-1 negativas. Por lo tanto, se requieren estudios adicionales para identificar en forma definitiva la célula madre en la próstata murina. No existe una única definición de célula madre, aunque sí hay un acuerdo general en que esta célula debe exhibir clonogenicidad y la habilidad de regenerar los diferentes tipos celulares que constituyen el tejido en donde crece. Las células trasplantadas deben poder autorrenovarse y producir una progenie que se diferencie en un epitelio completamente funcional. Las células basales aisladas del tejido prostático de seres humanos son clonogénicas, dado que presentan rápida adherencia al colágeno tipo I y pueden reconstituir glándulas similares a las prostáticas en ratones inmunocomprometidos con características morfológicas e inmunohistoquímicas de diferenciación prostática específica. A diferencia de estudios en próstata murina, los autores observaron que la población rápidamente adherente de las células positivas para el marcador de células madre alfa2-beta1^{hi} de la próstata de seres humanos se encontraban distribuidas al azar en las regiones acinares y ductales.

Recientemente, los investigadores identificaron otro marcador de células madre del epitelio prostático, el CD133, que también se expresa en células madre hematopoyéticas, endoteliales, neuronas y células gliales. Las células CD133 se localizan en la capa basal de la próstata, en la base de un brote o punto de ramificación y presentan 2 atributos de las células madre epiteliales: poseen un elevado potencial proliferativo *in vitro* y pueden reconstituir acinos similares a los prostáticos en ratones inmunocomprometidos con expresión concomitante de marcadores de diferenciación como RA, FAP y K18.

En el epitelio prostático normal se han identificado células morfológicamente y fenotípicamente intermedias entre las células basales y lumbales. Un importante marcador para los fenotipos epiteliales es la expresión de citoqueratina, que permite identificar fenotipos celulares intermedios entre ambos grupos de células. Se han identificado células que expresan PSA aun en la capa basal, así como expresión simultánea de marcadores neuroendocrinos con PSA y células neuroendocrinas que expresan citoqueratinas específicas de células basales. Estos hallazgos muestran una relación jerárquica entre las células basales y lumbales, pero para resolver la cuestión del linaje será necesario rastrear la progenie y la diferenciación de una célula madre marcada al regenerar un cultivo desde una única célula o mediante el empleo de un marcador transfectado.

Origen celular del cáncer de próstata

Aún se debate el origen celular del cáncer de próstata (CP). Podría originarse de las células lumbales bien diferenciadas, dado que la población de células tumorales en el tipo más común de CP expresa marcadores específicos de células lumbales, como citoqueratinas 8, 18 RA, PSA y FAP, pero no expresan marcadores de células basales como p63. La mayoría de los tumores primarios consisten en células lumbales y la mayoría de las metástasis, en células basales. La observación de que la mayoría de las células de CP expresan marcadores específicos de células secretoras refleja la capacidad de la célula madre de originar una progenie con características del tejido del cual deriva. Las células madre persisten en los tejidos durante toda la vida, por lo que existe oportunidad de que se acumulen mutaciones y las vías de señalización que regulan el mantenimiento de las células madre se asocian con carcinogénesis.

Conclusiones

Las terapias actuales para el CP consisten en eliminar la masa de células dentro del tumor. No obstante, la mayoría de los pacientes evolucionan a enfermedad independiente de los andrógenos, que es incurable con las estrategias terapéuticas existentes. El origen de la resistencia podría deberse a que estas terapias no pueden eliminar de manera efectiva las células madre, que parecen ser más resistentes a la quimioterapia que los tipos celulares maduros y suelen expresar proteínas de resistencia a drogas como MDRI y transportadores ABC. Si esto también se aplica a las células madre tumorales podrían obtenerse mejores respuestas con terapias dirigidas específicamente a estas células que originan al cáncer.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles son los tipos celulares del epitelio prostático maduro normal?

- A. Células basales.
- B. Células secretoras lumbinales.
- C. Células neuroendocrinas.
- D. Todas son correctas.

[Respuesta Correcta](#)

● ACTUALIZACION SOBRE LA FARMACOTERAPIA DE LA OBESIDAD

Basilea, Suiza

Tres agentes han sido evaluados para el tratamiento de la obesidad en estudios clínicos de gran envergadura aleatorizados y controlados con placebo: orlistat, sibutramina y rimonabant.

Annual Review of Pharmacology and Toxicology 47:565-592, 2007

Autores:

Hofbauer KG, Nicholson JR, Boss O

Institución/es participante/s en la investigación:

University of Basel

Título original:

The Obesity Epidemic: Current and Future Pharmacological Treatments

Título en castellano:

La Epidemia de la Obesidad: Tratamientos Farmacológicos Actuales y Futuros

Introducción

El aumento de la prevalencia de la obesidad es un desafío para los sistemas de atención de la salud. Los tratamientos dietario y conductual tienen eficacia limitada y la terapia farmacológica no es mucho más eficaz. Hasta el momento sólo se han aprobado algunas drogas para el tratamiento prolongado de la enfermedad.

Fisiopatología de la obesidad

Si bien la obesidad es el resultado del desequilibrio entre el ingreso y el gasto de energía, la disminución de la actividad física tiene igual o mayor importancia que el consumo excesivo de alimentos calóricos.

La defensa del organismo contra la pérdida de peso es más fuerte que aquella contra el aumento de peso. Esto probablemente es resultado de la presión de la selección natural durante la evolución cuando la rápida acumulación y el eficiente mantenimiento de las reservas de energía representaban una ventaja biológica.

La obesidad como problema médico

La obesidad no es sólo un problema cosmético, ya que la excesiva acumulación de grasa se asocia con aumento de la morbilidad (hipertensión [HT], diabetes [DBT] tipo 2, dislipidemias) y mortalidad. Aun modestas reducciones del peso corporal resultan en beneficios significativos para la salud. La disminución de sólo 5% a 10% del peso se asocia con reducción significativa de la

presión arterial en pacientes con HT y mejoría del control glucémico en pacientes con DBT. La obesidad es un problema médico y social. Los pacientes sienten que su imagen corporal conduce a una estigmatización, con graves repercusiones en sus vidas privada y profesional. Por eso, aunque el médico considere un éxito la disminución de factores de riesgo luego de una reducción de peso moderada, el paciente podría no estar satisfecho dado que su apariencia física aún está lejos de la ideal.

Farmacoterapia

Algunos fármacos que se empleaban contra la obesidad no se utilizan más debido a sus efectos adversos: las anfetaminas por sus propiedades adictivas, el dinitrofenol (un desacoplante de la fosforilación oxidativa) por toxicidad grave y la fenfluramina y dexfenfluramina por fibrosis valvular cardíaca e hipertensión pulmonar.

Las drogas actualmente disponibles actúan por supresión del apetito o inhibición de la absorción intestinal. Tres agentes han sido evaluados en estudios clínicos de gran envergadura aleatorizados y controlados con placebo: orlistat, sibutramina y rimonabant; los 2 primeros han sido aprobados para la administración a largo plazo.

Orlistat

Es un derivado de lipstatina, un inhibidor de lipasas de origen bacteriano. La droga actúa en la luz intestinal bloqueando la actividad de las lipasas gastrointestinales (GI). Al inhibir la degradación de los triglicéridos de la dieta, el orlistat reduce la absorción intestinal de ácidos grasos en una forma dependiente de la dosis. La dosis estándar es de 120 mg 3 veces/día. Un metaanálisis de estudios con orlistat mostró una reducción promedio de 2.89 kg transcurridos 12 meses de tratamiento; la mayor parte de la pérdida se produjo durante los 6 primeros meses, luego de lo cual el peso se estabilizó. Esta modesta reducción del peso fue suficiente para mejorar varios parámetros metabólicos: disminución de niveles séricos de triglicéridos y colesterol, de la presión arterial y mejoría de la tolerancia a la glucosa. La disminución del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) fue mayor que la esperada sólo por la reducción del peso.

Los efectos colaterales GI se deben a su mecanismo de acción: las grasas no digeridas permanecen en la luz intestinal y provocan esteatorrea, flatulencia e incontinencia fecal. Estos efectos tienden a desaparecer con el tiempo.

Sibutramina

Es un inhibidor central de la recaptación de noradrenalina, serotonina y, en menor medida, dopamina. Actúa predominantemente como inhibidor del apetito, pero podría aumentar el gasto de energía. El tratamiento crónico se asocia con disminución del peso, principalmente durante los primeros 6 meses. Luego de este tiempo, el tratamiento ayuda a mantener la pérdida de peso. Un metaanálisis mostró una reducción promedio de 4.45 kg con 10 a 20 mg/día de sibutramina durante 54 semanas. El tratamiento puede asociarse con disminución de la glucemia, de la hemoglobina glicosilada y de los triglicéridos y con leve aumento de los niveles del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc). Respecto de la presión arterial, algunos estudios indicaron reducción y otros aumento, pero todos mostraron una elevación de la frecuencia cardíaca. La respuesta hemodinámica final a la sibutramina es el resultado del equilibrio entre sus efectos centrales y periféricos y depende del tono simpático basal. Para aclarar los efectos cardiovasculares de la droga se halla en marcha el ensayo *Sibutramine Cardiovascular Outcome* (SCOUT).

Rimonabant

Su mecanismo de acción es el bloqueo del receptor cannabinoide tipo 1 (CB1). La reducción del peso con esta droga es de similar magnitud que la observada con orlistat y sibutramina. El estudio *Rimonabant-in-Obesity* (RIO) *Europe* en pacientes con índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$ o $> 27 \text{ kg/m}^2$ más dislipidemia o hipertensión tratados durante 1 año mostró una disminución de 6.6 kg con 20 mg/día de rimonabant frente a 1.8 kg con placebo, sumada a una mejoría de la circunferencia de la cintura, HDLc, triglicéridos (TG) y resistencia a la insulina. Los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas y diarrea, y trastornos del estado de ánimo. En el estudio *RIO-North America*, el tratamiento durante el segundo año se asoció con mantenimiento de la pérdida de peso y de los cambios favorables de los indicadores de riesgo.

El estudio *RIO-Lipids* efectuado en pacientes con sobrepeso u obesidad y dislipidemia mostró una reducción de peso de hasta 8.6 kg con 20 mg/día de rimonabant, disminución de TG, aumento de HDLc, distribución de LDL hacia partículas de mayor tamaño, mejoría de la tolerancia a la glucosa, aumento significativo de adiponectina, disminución de leptina y proteína C-reactiva y de la presión arterial en sujetos con HT. En el grupo con la dosis más alta, un mayor número de pacientes abandonó el tratamiento por efectos adversos como depresión, ansiedad y náuseas.

Otras drogas

Varias drogas están todavía disponibles en el mercado para el tratamiento a corto plazo y la mayoría son agentes simpaticomiméticos como benzfetamina, dietilpropión, mazindol, fendimetrazina y fentermina. Además, varios productos de venta libre, incluidas preparaciones homeopáticas, se emplean a pesar de una inadecuada documentación de su seguridad y eficacia.

Nuevas perspectivas

Una nueva droga supresora del apetito en estudio es un agonista de los receptores de serotonina 5-HT_{2c}, que podría inducir menores efectos adversos debido a su selectividad por un subtipo de receptor.

Otros ejemplos de sustancias supresoras del apetito son los antagonistas de la hormona concentradora de melanina (MCH). La MCH es un péptido producido en el hipotálamo lateral que actúa sobre el receptor MCH-1 como estimulante del apetito.

Las drogas que reducen el vaciado gástrico pueden aumentar la saciedad. Este podría ser el mecanismo de acción de agentes antidiabéticos como la pramlintida. El cetilistat, un posible sucesor del orlistat, podría tener mejor tolerabilidad.

Descubrimiento de drogas

Blancos centrales

La leptina se expresa en el tejido adiposo e informa al cerebro sobre el estado de las reservas de energía del organismo. La leptina circulante llega al hipotálamo donde actúa sobre receptores específicos en 2 diferentes poblaciones neuronales en el núcleo arcuato. La activación de receptores de leptina estimula neuronas que expresan pro-opiomelanocortina (POMC) y el transcripto relacionado con cocaína y anfetamina (CART) e inhibe neuronas que expresan el neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con Agouti (AgRP). La POMC es un precursor de la hormona melanocitoestimulante alfa, que activa al receptor de melanocortina tipo 4 (MC-4) en el núcleo paraventricular para reducir el apetito. El CART es otro mediador anorexígeno. El NPY estimula el apetito al actuar sobre los receptores NPY-1 o NPY-5 y la AgRP produce el mismo efecto sobre los receptores MC-3 y MC-4. Por lo tanto, la estimulación de hormonas con NPY y AgRP aumenta el apetito por la activación de receptores orexígenos de NPY y por el bloqueo de receptores anorexígenos MC-4. El empleo de leptina en pacientes obesos no mostró buenos resultados debido a la presencia de resistencia. Tampoco fueron alentadores los resultados con antagonistas del NPY. Por el contrario, varios hallazgos experimentales sugieren un papel importante del sistema de melanocortina en la regulación de la ingesta alimentaria y en el gasto de energía. La mutación del receptor MC-4 en seres humanos constituye la forma monogénica más frecuente de obesidad, responsable del 5% de todos los casos de obesidad grave. Sin embargo, el empleo de agonistas MC-4 se enfrenta con el obstáculo de que estos receptores también aumentan la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la erección peniana.

En tanto que la regulación a largo plazo de los depósitos grasos depende de señales desde el tejido adiposo, la regulación a corto plazo es mediada por señales desde el tracto GI. La colecistoquinina, el péptido YY (PYY) y el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) reducen el apetito, mientras que la grelina es una hormona secretada por el estómago con efectos orexígenos. Actualmente se está evaluando la administración de PYY por vía intranasal.

Blancos periféricos

La investigación sobre el gasto de energía ha demostrado ser la estrategia menos productiva. Incluyó agonistas adrenérgicos beta₃ y proteínas desacoplantes UCP2 y UCP3.

El tejido adiposo produce varios mediadores o adipoquinas con funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas. La secreción de adiponectina se correlaciona en forma negativa con la cantidad de tejido adiposo. La falta relativa de adiponectina en sujetos obesos parece ser uno de los principales

factores relacionados con la resistencia a la insulina en hígado y músculo. El aumento de producción de adiponectina inducido por tiazolidindionas podría ser uno de los principales mecanismos de acción de estas drogas antidiabéticas. Además, la estimulación de adiponectina podría ser una de las acciones periféricas más importantes del rimonabant.

Papel de las drogas en el tratamiento de la obesidad

Cuando las drogas se emplean al mismo tiempo que se modifica el estilo de vida, los resultados de ambas estrategias son aditivos. La obesidad es una enfermedad crónica que requiere tratamiento prolongado. Cuando se implementan medidas temporarias, la fase de pérdida de peso es seguida por una en la cual se vuelve a ganarlo. En vista de la eficacia limitada de la terapia para la obesidad, es evidente que la prevención del sobrepeso y la obesidad es de particular importancia. Un tratamiento para la obesidad no se basa en un período transitorio de dieta restrictiva, ejercicio intensivo o tratamiento con drogas sino en una modificación sostenida del estilo de vida.

Autoevaluación de Lectura

Señale cuál de las siguientes drogas presenta como mecanismo de acción la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina:

- A. Sibutramina.**
- B. Orlistat.**
- C. Rimonabant.**
- D. Todas son correctas.**

[Respuesta Correcta](#)

● LOS ANTIBIOTICOS NO DEBERIAN CONSTITUIR LA TERAPIA DE PRIMERA LINEA EN RINITIS AGUDA PURULENTA

Auckland, Nueva Zelanda

Si bien los antibióticos posiblemente sean útiles en algunos pacientes con rinitis purulenta aguda, el elevado número necesario a tratar para obtener beneficio no justifica que esta opción sea considerada para primera línea de tratamiento.

BMJ 333(7562):279, Ago 2006

Autores:

Arróll B, Kenealy T

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of General Practice and Primary Health Care, University of Auckland

Título original:

Are Antibiotics Effective for Acute Purulent Rhinitis? Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo Controlled Randomised Trials

Título en castellano:

¿Son Eficaces los Antibióticos en la Rinitis Aguda Purulenta? Revisión Sistemática y Metaanálisis de Estudios Aleatorizados Controlados con Placebo

Introducción

La rinitis purulenta aguda (RPA) es frecuente durante los resfríos comunes; se ha visto que en términos de rinitis aguda, la forma acuosa y la purulenta se asocian con la misma duración,

alrededor de 2 semanas. Aún así, la presencia de secreción purulenta habitualmente motiva la prescripción de antibióticos para infecciones del tracto respiratorio, tanto en niños como en adultos. Sin embargo, la mayoría de las recomendaciones vigentes establece que no deben utilizarse antibióticos en la RPA ya que este tratamiento no reduciría la duración de la patología. Por el contrario, un amplio trabajo reciente encontró que la administración de amoxicilina acortaba la duración de la RPA; la evolución de los síntomas generales, en cambio, no difería entre pacientes que recibían amoxicilina y los que no eran tratados con el antibiótico. Un aspecto preocupante en relación con el uso exagerado de antibióticos tiene que ver con la aparición de resistencia. El objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis es establecer el papel del tratamiento antibacteriano en pacientes con RPA.

Métodos

Se incluyeron estudios controlados con placebo en enfermos con RPA. Los puntos primarios de eficacia fueron la persistencia de la rinitis purulenta en comparación con su erradicación y el perfil de toxicidad. Se consideró RPA a la patología con síntomas de menos de 10 días de evolución; se incluyeron enfermos de todas las edades pero se excluyeron pacientes con presunta sinusitis. La búsqueda se realizó a través de Medline, Embase y Cochrane.

Resultados

Resultados de la búsqueda y características de los estudios

Se identificaron 5 trabajos sobre RPA y un estudio adicional sobre rinitis aguda sin especificación; se realizó el análisis con esta investigación y sin ella. En un trabajo se comunicó una mejoría importante en relación con el tratamiento con antibióticos pero esta investigación no se incorporó en la evaluación porque la terapia fue tópica. Dos estudios sólo abarcaron niños; uno incluyó niños y adultos y el resto sólo incorporó adultos. Tres ensayos refirieron exclusivamente rinitis purulenta sin otras explicaciones. En uno de los trabajos, el 53% al 56% de los enfermos refirió dolor facial; en los restantes no hubo referencia acerca de la incidencia de dolor facial.

Análisis cuantitativo

El análisis conjunto mostró un beneficio significativo en asociación con el tratamiento con antibióticos entre el quinto y el octavo días (riesgo relativo, RR de 1.18) con un número necesario de tratamiento de 7 a 15 para obtener beneficio a partir de esta conducta (al considerar un índice basal de 0.85 y de 0.38, respectivamente). Los antimicrobianos empleados fueron diversos según los trabajos, entre ellos, demetilclortetraciclina, amoxicilina y cotrimoxazol, cefalexina y amoxicilina. Al combinar los dos trabajos que utilizaron amoxicilina, el RR fue de 1.26. El RR global de efectos adversos fue de 1.46, con un número necesario para observar daño de 12 a 78. Las manifestaciones secundarias fueron en su mayoría gastrointestinales y erupción cutánea. Todos los trabajos evaluados tuvieron un puntaje de 5 en la escala de Jadad.

Discusión

Los resultados de esta investigación sugieren que los antibióticos pueden ser útiles en la RPA. Los efectos adversos más comunes incluyeron vómitos, diarrea y dolor abdominal; también se observó erupción cutánea e hiperactividad. Un número necesario de 7 para obtener beneficio, señalan los autores, significa que otros 6 enfermos no se ven favorecidos con este abordaje. Más aún, el número necesario de tratamiento (entre 7 y 15) se superpuso con el número necesario de daño (12 a 78), cifras que coinciden con las de la revisión Cochrane en rinitis purulenta crónica que demostró un beneficio a partir del tratamiento con antibióticos con un RR global de 0.75 y un número necesario de tratamiento de 9.

Varios estudios no tuvieron una calidad apropiada y no todos emplearon el mismo término: rinitis purulenta aguda. Por su parte, se emplearon antibióticos diversos; el único estudio claramente no significativo utilizó cefalexina. Cabe mencionar que el RR, al analizar conjuntamente los dos trabajos con amoxicilina fue estadísticamente significativo de manera tal que si se opta por indicar tratamiento antibacteriano, la amoxicilina parece ser el antibiótico de elección. La diferencia entre sinusitis y RPA no siempre es clara, señalan los expertos. Además, el compromiso de la mucosa nasal es muy común en el resfrío común. En uno de los estudios, el 53% al 56% de los enfermos tuvo dolor facial unilateral; en este trabajo, la azitromicina fue sustancialmente más eficaz que el placebo en la mejoría de la rinitis.

En opinión de los autores, parece razonable considerar una conducta inicial expectante y sólo administrar antibióticos cuando los síntomas persisten un tiempo suficiente. Por lo tanto, avalan las recomendaciones vigentes de no utilizar antibióticos en todos los casos de RPA, al menos como opción terapéutica de primera línea.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la estrategia terapéutica más racional en pacientes con rinitis aguda purulenta?

- A. No indicar antibióticos nunca.
- B. Indicar siempre antibióticos.
- C. Adoptar una conducta expectante e indicar antibióticos sólo en casos especiales.
- D. Solicitar cultivo y luego indicar el antibiótico correspondiente.

Respuesta Correcta

● LA FIEBRE REUMÁTICA AUN HOY ES MUY FRECUENTE EN CIERTAS PARTES DEL MUNDO

Northcliff, Sudáfrica

La fiebre reumática todavía es una causa importante de morbilidad cardíaca, en especial en países de escasos recursos. La prevención primaria consiste en el tratamiento farmacológico adecuado de las infecciones por estreptococo, por ejemplo, faringitis o piodermitis.

BMJ 333(7579):1153-1156, Dic 2006

Autores:
Cilliers AM

Título original:
Rheumatic Fever and its Management
Título en castellano:
Fiebre Reumática y su Tratamiento

Introducción

En la actualidad, el diagnóstico de fiebre reumática (FR) representa un verdadero desafío para el médico, dado que si la enfermedad no se tiene en cuenta, difícilmente se establece el diagnóstico preciso, sobre todo en regiones del mundo desarrollado, donde su frecuencia declinó –pero no desapareció– considerablemente en los últimos años. Sin embargo, la FR aún hoy es causa importante de enfermedad cardíaca, en especial en países con escasos recursos económicos. La enfermedad provoca elevados costos a los sistemas de salud, atribuibles no sólo al tratamiento médico sino también porque en algunos pacientes motiva enfermedad valvular que debe corregirse quirúrgicamente.

Poblaciones en riesgo

La FR todavía tiene una elevada prevalencia en el mundo en vías de desarrollo; no se sabe

exactamente cuál es la incidencia por la escasez de datos epidemiológicos. Sin embargo, las cifras más altas de FR aguda se registran en las poblaciones indígenas de Australia y de Nueva Zelanda. Se considera que en esta región aparecen 374 casos por 100 000 habitantes de 5 a 14 años y el 60% evoluciona a enfermedad cardíaca. Por el contrario, en otras regiones del mundo, la frecuencia es inferior a 1 en 100 000 individuos. África subsahariana y las poblaciones indígenas del Pacífico son otros grupos con alto riesgo de padecer FR.

Patogenia de la FR

El estreptococo beta hemolítico del grupo A es el agente causal de la FR aguda pero los mecanismos inmunológicos que contribuyen a la aparición de la enfermedad aún no se conocen con certeza. Sin duda, la susceptibilidad del huésped, la virulencia del microorganismo y las características del entorno son elementos que influyen en la aparición de la enfermedad. Los antígenos bacterianos parecen desencadenar una respuesta inmunológica humoral y celular, con reactividad cruzada (mimetismo molecular) con tejidos humanos, entre ellos, corazón, articulaciones, piel y sistema nervioso central. Sólo algunas cepas del estreptococo del grupo A son capaces de originar FR; el antígeno proteico bacteriano M y los componentes de la pared con propiedades antifagocitarias desempeñarían un papel importante en este sentido. La disminución considerable de la frecuencia de FR en los últimos años en los EE.UU. se asocia con el reemplazo de cepas reumatogénicas por bacterias sin capacidad de inducir FR en las infecciones orofaríngeas de niños. Por el momento no se conocen los factores que motivaron este cambio epidemiológico y en la distribución de los tipos M.

Se estima que sólo el 0.3% a 3% de los pacientes con faringitis aguda estreptocócica evoluciona a FR aguda; los antígenos de histocompatibilidad clase II sin duda se relacionan con el riesgo de progresión. Actualmente se considera que la piodermitis por estreptococo del grupo A –y no la faringitis estreptocócica– es la enfermedad con mayor riesgo de ocasionar FR aguda en algunas comunidades. La colonización de la faringe con estreptococos de este grupo en ciertas poblaciones con elevada incidencia de FR aguda es, de hecho, poco frecuente. En estos casos, la piodermitis es la manifestación clínica más importante de la infección por estreptococos del grupo A.

Diagnóstico de la FR

Para establecer el diagnóstico inicial de un episodio agudo de FR se utilizan los criterios de Jones modificados. Los criterios mayores incluyen la carditis, poliartritis, los nódulos subcutáneos, el eritema marginado y la corea, mientras que los criterios menores consisten en la prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma, las artralgias, la fiebre y la elevación de los reactantes de fase aguda (eritrosedimentación o proteína C reactiva).

La probabilidad de FR es alta cuando hay antecedente de infección estreptocócica, en general sospechada por la elevación de los títulos de antiestreptolisina O en combinación con 2 manifestaciones mayores o con un signo mayor y 2 menores. Los episodios recurrentes de FR pueden ocasionar daño cardíaco permanente, especialmente valvular. Las manifestaciones mayores restantes suelen ser transitorias, no se asocian con daño irreversible pero tienen gran importancia desde el punto de vista diagnóstico. La artritis séptica, las enfermedades del tejido conectivo, la enfermedad de Lyme, la endocarditis infecciosa, la leucemia y el linfoma son algunos de los trastornos que deben incluirse en el diagnóstico diferencial.

Los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2002-2003 permiten establecer el diagnóstico de FR aguda recurrente en pacientes con enfermedad cardíaca reumática establecida o con FR crónica.

Papel del ecocardiograma en el diagnóstico de la FR

El ecocardiograma es de gran utilidad para establecer el diagnóstico de FR aguda, dado que muestra lesiones valvulares características, entre ellas, dilatación anular mitral, prolapso y elongación de las cuerdas. Este estudio también es de gran importancia para determinar el momento apropiado de la cirugía cardíaca en pacientes con FR cardíaca crónica. En adultos, no así en niños, existen indicaciones precisas para la intervención.

Tratamientos médicos disponibles

Existen pocos tratamientos nuevos para la FR. El uso de corticoides fue sugerido en algunos trabajos con diseño de escasa calidad, realizados hace más de 40 años, antes de la introducción de

la ecocardiografía. Una revisión reciente en la base de datos Cochrane no encontró diferencias en el riesgo de enfermedad cardíaca al año entre los pacientes tratados con corticoides o aspirina. Asimismo, la utilización de prednisona o de inmunoglobulina por vía intravenosa no se acompaña de reducción del riesgo de aparición de lesiones valvulares al año de terapia. Otras publicaciones han avalado el uso de antiinflamatorios no esteroides (por ejemplo, naproxeno) y de dosis altas de metilprednisolona para pacientes con ataque agudo de FR; sin embargo, estas opciones no fueron evaluadas en trabajos clínicos controlados. Aún hoy el tratamiento de elección de la FR es la penicilina, aunque tampoco existen estudios firmes al respecto. De hecho, el concepto de que la penicilina por vía oral erradica al estreptococo del grupo A de fauces en pacientes con FR aguda se basa fundamentalmente en datos anecdóticos. Ninguna investigación controlada y aleatorizada confirmó que esta opción terapéutica modifique la evolución al año, después del primer episodio.

Papel de la cirugía valvular

En ocasiones, el paciente debe ser sometido a cirugía a corazón abierto para corregir un defecto valvular importante. Es fundamental conocer el momento preciso para la intervención quirúrgica, dado que la carditis reumática activa en el momento de la cirugía es un fuerte factor predictivo de insuficiencia valvular y de necesidad de una nueva operación.

Diversos estudios mostraron que la regurgitación valvular –y no la miocarditis– es la causa de la insuficiencia cardíaca en pacientes con carditis reumática activa. El tratamiento médico intensivo puede brindar mejoría transitoria pero, a largo plazo, la cirugía es la única opción para prolongar la vida de los individuos con lesiones graves. Por lo general se prefiere reparar la válvula dañada ya que, de esta forma, se evitan las complicaciones asociadas con las prótesis, como tromboembolismo y sangrado y la teratogenicidad del tratamiento con warfarina. Además, cabe recordar que las válvulas protésicas tienen poca durabilidad, un fenómeno de importancia mayor, en especial en pacientes jóvenes. Todos los sujetos sometidos a cirugía deben recibir profilaxis secundaria.

Eficacia de las medidas de prevención

Prevención primaria

La única forma de evitar la aparición del primer episodio de FR consiste en administrar el tratamiento apropiado para erradicar el estreptococo del grupo A. Una revisión sistemática reciente mostró que la administración de penicilina a pacientes con faringitis y síntomas que sugerían infección estreptocócica (exudados y linfadenopatías cervicales) reduce el riesgo de FR en un 70% u 80% cuando se la utiliza por vía oral o intramuscular, respectivamente.

Si bien el tratamiento con penicilina por vía oral durante 10 días erradica al estreptococo del grupo A del tracto respiratorio superior, pocos estudios determinaron la eficacia de esta estrategia en la prevención de la FR; lo mismo sucede con las cefalosporinas por vía oral y con los macrólidos, para los que existen pocos indicios que avalen su utilidad en la prevención de la FR, a pesar de que son útiles en el tratamiento de la faringitis estreptocócica. También debe considerarse la posibilidad de resistencia a la eritromicina, un fenómeno bastante frecuente en algunos países. Hasta tanto se disponga de información más precisa, se debe indicar el tratamiento antibiótico en pacientes con faringitis: en las comunidades en las que la FR es muy prevalente, todos los pacientes de 5 a 15 años con faringitis deben considerarse portadores del estreptococo y deben recibir antibióticos. La confirmación microbiológica no es factible en muchas situaciones.

Prevención secundaria

La prevención de los ataques recurrentes de FR representa la estrategia más útil en términos de costo y eficacia para evitar la aparición de enfermedad cardíaca. La penicilina aún hoy es el antibiótico de elección. Es preferible el tratamiento por vía intramuscular porque se asocia con mayor adhesión. Una revisión reciente en la base de datos Cochrane mostró que las inyecciones cada 2 o 3 semanas son más eficaces que las aplicaciones una vez por mes. La información prospectiva de Nueva Zelanda mostró que, en los pacientes tratados de esta forma, el riesgo de recurrencias es realmente muy bajo. Según las recomendaciones de la OMS, la profilaxis secundaria debe prolongarse al menos durante 5 años después del diagnóstico de FR aguda o hasta los 18 años en pacientes sin carditis. La terapia debe prolongarse por 10 años o hasta los 25 años en sujetos con regurgitación mitral leve y de por vida en aquellos con patología valvular grave o que han sido sometidos a cirugía.

Perspectivas futuras

La existencia de numerosos serotipos reumatogénicos de proteína M complicó considerablemente la creación de vacunas específicas; sin embargo, la investigación continúa y en la actualidad hay estudios de fase II con la vacuna de 26 serotipos. Los resultados de estudios en animales y experimentales son alentadores en términos de prevención por medio de vacunas y es posible que las mismas permitan evitar la colonización y la infección de la faringe de los seres humanos, con lo que se eliminaría el reservorio potencial del microorganismo que se asocia con enfermedad endémica.

Papel de las medidas de salud pública

Los programas de salud de control y el tratamiento médico adecuado pueden reducir la frecuencia de FR aguda; estos planes son especialmente importantes en las regiones en las que la infección por estreptococo del grupo A es muy prevalente, concluye la experta.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la estrategia terapéutica preferida en términos de prevención secundaria en fiebre reumática?

- A. Inyecciones regulares de penicilina.**
- B. Macrólidos por vía oral.**
- C. Cefalosporinas por vía oral.**
- D. No existe ninguna medida realmente eficaz.**

Respuesta Correcta

● CASI LA MITAD DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE MENIERE TIENEN EL OIDO CONTRALATERAL AFECTADO

Hiroshima, Japón

Casi la mitad de los pacientes con enfermedad de Ménière tienen correlación positiva significativa entre el nivel de audición del oído afectado y el del oído contralateral, un fenómeno más marcado aún en enfermos con fluctuaciones importantes de la audición o con pérdida auditiva grave.

Acta Oto-Laryngologica 126(9):921-925, 2006

Autores:

Takumida M, Kakigi A, Takeda T, Anniko M

Institución/es participante/s en la investigación:

Hiroshima University Faculty of Medicine

Título original:

Ménière's Disease: A Long-Term Follow-Up Study of Bilateral Hearing Levels

Título en castellano:

Enfermedad de Ménière: Estudio de Seguimiento a Largo Plazo de los Niveles de Audición Bilateral

Introducción

En la enfermedad de Ménière (EM), el vértigo coincide con la pérdida auditiva (inicialmente fluctuante) y con tinnitus. Aunque en la mayoría de los pacientes con EM el compromiso es unilateral, la incidencia de EM bilateral se incrementa en relación con la duración de la patología. Asimismo, los estudios de seguimiento a largo plazo mostraron que en la EM bilateral hay fluctuación alternante o simultánea de la pérdida auditiva bilateral. En cambio, se sabe poco en relación con los cambios auditivos en la EM unilateral, en especial en la correlación entre el oído afectado y el contralateral. En el presente trabajo se analizan en detalle estas correlaciones.

Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes con EM reclutados a partir del Departamento de Otorrinolaringología del *Hiroshima University Hospital* y del *Kochi Medical School Hospital*, ambos en Japón. En cada paciente se confirmó la presencia de EM según parámetros establecidos en 1995 por el *Committee on Hearing and Equilibrium of the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. Los 51 pacientes fueron seguidos de cerca durante al menos un año. Tenían 51.5 años en promedio; el oído izquierdo estuvo comprometido con mayor frecuencia que el derecho. El seguimiento promedio duró 76.5 meses.

En la evaluación auditiva sólo se utilizaron umbrales de tono; la modificación en la audición se basó en los niveles auditivos promedio en las frecuencias más bajas (125, 250, 500 Hz) y en todas las frecuencias (125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz, 8 kHz) en el oído afectado y en los niveles de audición promedio en las frecuencias más bajas y en todas las frecuencias en el oído contralateral.

Resultados

En la mayoría de los casos de EM unilateral, la audición fluctuó no sólo en el oído afectado sino también en el contralateral. Se calculó el coeficiente de correlación de ambos oídos y con la finalidad de precisar las características propias a la EM se analizaron también controles con otros trastornos auditivos, tales como sordera súbita, pérdida auditiva fluctuante idiopática y pérdida aguda de la audición de tonos bajos.

Entre los pacientes con EM unilateral, 28 presentaron una correlación positiva significativa mientras los restantes 23 no tuvieron esta asociación a bajas frecuencias entre el oído afectado y el contralateral. Esta correlación se observó en 1 de 7 controles (diferencia significativa, $p < 0.05$, entre pacientes y controles). El análisis en todas las frecuencias reveló que los 32 casos tuvieron una correlación positiva considerable mientras que en 19 no hubo tal correlación. Nuevamente, entre controles, la asociación sólo se observó en 1 de 7 ($p < 0.05$). Al calcular la correlación entre el nivel promedio de audición a baja frecuencia y a 8 kHz en el oído afectado se constató que 28 pacientes con EM tuvieron una correlación positiva significativa y que 23 no la presentaron. En el grupo control, ésta se observó en 7 de 8 ($p < 0.01$).

Se compararon enfermos con fluctuaciones leves y con fluctuaciones graves con la finalidad de comprender mejor la fisiopatología de la EM. El número promedio se calculó como el número anual de modificaciones en el umbral promedio auditivo por encima de 10 dB en las frecuencias inferiores o en todas las frecuencias. La fluctuación grave fue aquella con más de 1.19 variaciones por año. A bajas frecuencias, 11 pacientes del grupo grave tuvieron una correlación positiva significativa entre el oído afectado y el contralateral y 6 no tuvieron esta asociación; en el grupo de fluctuaciones leves, 17 tuvieron asociación positiva y 17 no presentaron esta correlación. En todas las frecuencias, 14 casos en el grupo grave tuvieron una correlación positiva entre ambos oídos y 3 no la presentaron, mientras que 18 del grupo de fluctuaciones leves presentaron correlación y 16 no. Por lo tanto, en el grupo de fluctuaciones graves hubo mayor correlación entre el oído sano y el afectado ($p < 0.05$).

Según la asociación entre el nivel auditivo promedio a bajas frecuencias y a 8 kHz, 12 pacientes del grupo grave tuvieron una correlación positiva significativa y 5 no la presentaron, mientras que en el grupo de fluctuaciones leves 16 la tuvieron y 18 no presentaron correlación significativa. También se constató una correlación positiva sustancial entre los niveles plasmáticos de ADH y el número anual promedio de fluctuaciones auditivas.

Se efectuó un análisis entre la pérdida auditiva importante (de más de 40 dB en el promedio de todas las frecuencias) y la pérdida leve (por debajo de los 40 dB). A frecuencias bajas, 16 pacientes en el grupo grave mostraron una correlación positiva significativa (11 no presentaron

esta asociación) mientras que en el grupo leve, los números fueron 12 y 12, respectivamente. El análisis del nivel auditivo promedio a bajas frecuencias y a 8 kHz mostró que 18 casos en el grupo grave tuvieron asociación positiva (9 no presentaron esta correlación); entre pacientes con intensidad leve, los números fueron 10 y 14, respectivamente.

Discusión

Los hallazgos de este estudio indican que los cambios auditivos que se observan en el oído contralateral en pacientes con EM se reflejan en el oído afectado, tal como se refirió con anterioridad en enfermos con EM bilateral. En casi la mitad de los pacientes con EM unilateral se comprobó una correlación positiva significativa entre el nivel auditivo en el oído afectado y el oído sano, una tendencia que fue más marcada aún en los pacientes con fluctuaciones auditivas graves. En cambio, estas fluctuaciones fueron insignificantes en enfermos con otras patologías que también se asocian con pérdida auditiva.

En ocasiones anteriores se sugirió que en un amplio porcentaje de pacientes con EM hay signos de hidrops endolinfático asintomático en el oído contralateral, posiblemente por factores asociados con el estrés psicológico, un factor etiológico importante en la EM.

En este estudio se constató una correlación significativa entre la concentración de ADH (un marcador de estrés) y la gravedad de la fluctuación auditiva. En el grupo de fluctuaciones más graves hubo mayor asociación entre el nivel de audición en el oído afectado y el oído contralateral. En opinión de los autores, podría considerarse que una de las causas de la EM es un factor holístico (estrés psicológico) que afecta los 2 oídos; de hecho, el número de casos con EM bilateral se incrementó con la duración de la enfermedad. Algunos grupos sostienen que la EM siempre es bilateral y, en teoría, esta suposición podría ser cierta si los enfermos viviesen el tiempo suficiente como para manifestar signos en ambos oídos. Al evaluar la relación entre el nivel auditivo promedio a bajas frecuencias y a 8 kHz en el oído afectado se observó que casi todos los enfermos del grupo control tuvieron una correlación positiva significativa, mientras que esta asociación sólo se constató en la mitad de los enfermos con EM, especialmente en aquellos con fluctuaciones auditivas más graves.

En conclusión, los hallazgos sugieren que los cambios patológicos en la EM obedecerían no sólo al hidrops endolinfático sino también a trastornos que afectan toda la cóclea, tal vez con degeneración de las células vellosas, que comprometen la audición, incluso la de alta frecuencia a largo plazo, añaden por último los expertos.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué porcentaje de pacientes con enfermedad de Ménière tiene compromiso del oído contralateral al afectado?

- A. Un 10%.**
- B. Un 20%.**
- C. Un 30%.**
- D. Casi el 50%.**

Respuesta Correcta

● DATOS ACTUALES SOBRE LOS BENEFICIOS CARDIOVASCULARES DE LOS ACIDOS GRASOS OMEGA 3

Munich, Alemania

El consumo de pescado se asocia con reducción del riesgo de muerte súbita de causa cardíaca y de enfermedad cardiovascular. Esta asociación se hace más fuerte cuando se considera el contenido de ácidos grasos omega 3, cuyos efectos incluyen la modulación del sistema de eicosanoides hacia la vasodilatación y menor inflamación, descenso del nivel de triglicéridos séricos, efectos antiarrítmicos, disminución de citoquinas proaterogénicas y de factores de crecimiento.

Cardiovascular Research 73(2):310-315, Ene 2007

Autores:

von Schacky C, Harris WS

Título original:

Cardiovascular Benefits of Omega-3 Fatty Acids

Título en castellano:

Beneficios Cardiovasculares de los Acidos Grasos Omega-3

Introducción

Las recomendaciones más recientes de la *American Heart Association/American College of Cardiology* y la *European Society of Cardiology* sugieren la ingestión de 1 g/día de los 2 ácidos grasos omega 3 (n-3) marinos –ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA)– para prevención secundaria y cardiovascular, tratamiento posterior a un infarto de miocardio (IM) y la prevención de la muerte súbita de causa cardíaca. Estas recomendaciones fueron publicadas a pesar de la ausencia de resultados de un análisis sistemático *Cochrane* sobre los riesgos y beneficios de los ácidos grasos n-3 sobre la mortalidad, la enfermedad cardiovascular y el cáncer. Esta conclusión nula ha sido refutada por las sociedades científicas, con buenas razones.

Estudios epidemiológicos

El consumo de pescado suele asociarse con reducción del riesgo de muerte súbita de causa cardíaca y de enfermedad cardiovascular. Esta asociación se hace más fuerte cuando se considera el contenido de ácidos grasos n-3. En un estudio de casos y controles realizado en Seattle, se observó que los individuos con 6.5% de ácidos grasos n-3 en las membranas de los eritrocitos presentan 90% menos de riesgo de muerte súbita por causa cardíaca en comparación con aquellos con 3.3%. Se obtuvieron resultados similares en el *Physician's health study*, aunque menos pronunciados luego de la determinación del contenido de ácidos grasos n-3 de ésteres de colesterol séricos. Otros estudios han informado una frecuencia cardíaca más baja y menor incidencia de fibrilación auricular en sujetos con alto consumo de ácidos grasos n-3. Estos ácidos también se asocian con reducción del riesgo en otras áreas vasculares. El riesgo de ictus en mujeres que consumían pescado = 5 veces por semana fue de 0.48 (intervalo de confianza del 95%: 0.21-1.06) y en aquellas que los hacían menos de 1 vez/mes, el riesgo fue de 1. Estos resultados se asociaron con ictus trombótico, pero no se observó relación con ictus hemorrágico. Se han obtenido resultados menos claros respecto de la enfermedad arterial periférica.

Mecanismos de acción, modelos animales y estudios con criterios de valoración adicionales e intermedios

El EPA y el DHA –como otros ácidos grasos– forman parte de la membrana celular y, al ser incorporados, reemplazan a otros ácidos grasos predominantemente no saturados; así, modulan la función celular. Entre los cambios de la función celular que se producen luego de la incorporación de EPA y DHA en la membrana celular se encuentran la modulación del sistema de eicosanoides

hacia la vasodilatación y menor inflamación, descenso del nivel de triglicéridos séricos, efectos antiarrítmicos, disminución de citoquinas proaterogénicas y de factores de crecimiento. En algunos estudios en animales se han observado efectos beneficiosos en modelos de oclusión vascular y aterosclerosis. Los efectos antiarrítmicos de EPA y DHA han sido demostrados por la disminución de la frecuencia cardíaca, el retorno más rápido hacia la frecuencia cardíaca de reposo luego del ejercicio y el aumento de su variabilidad.

En pacientes sometidos a cirugía de derivación coronaria, EPA y DHA suprimen la aparición de fibrilación auricular. En sujetos con implante de un desfibrilador, la infusión de estos ácidos se asoció con menor inducción de taquicardias ventriculares. Además, en este grupo, EPA y DHA prolongaron el tiempo hasta el primer evento de taquicardia o fibrilación ventricular, como fuera registrado por el aparato.

La ingestión de EPA y DHA también mejora la permeabilidad vascular. En un estudio aleatorizado y controlado en pacientes en plan de endarterectomía carotídea se estabilizaron las placas inestables, que fue comprobado mediante histología. En un estudio se observó mayor regresión y menor progresión de lesiones en la angiografía en pacientes tratados con EPA y DHA frente a los controles. También disminuyen de manera efectiva y de acuerdo con la dosis, los niveles de triglicéridos en ayunas y luego de la ingestión. Las sociedades cardíacas recomiendan el empleo de EPA y DHA para disminuir el nivel de triglicéridos.

Mediante ecografía y pletismografía se ha observado mejoría de la función endotelial con EPA y DHA. En altas dosis, ambos ácidos grasos disminuyen la presión arterial. El compuesto activo parece ser DHA, al menos cuando se administran 4 g/d. EPA y DHA inhiben levemente la agregabilidad plaquetaria. Por el contrario, no parecen tener efecto sobre la homeostasis de la glucosa.

Estudios con criterios de valoración clínicos

El *Diet and Reinfarction Trial* (DART) se realizó en 2 033 hombres luego de su primer IM. Después de 2 años, el incremento del consumo de pescados ricos en grasas 2 veces por semana se asoció con reducción del 29% de la mortalidad total y con 32% de disminución del reinfarto de miocardio fatal. El consumo de EPA estimado fue de 2.5 g/semana. Dado que este ácido contribuye con 40% del total de EPA + DHA en el pescado graso, el consumo diario de ambos fue de aproximadamente 900 mg.

El estudio *GISSI-Prevenzione* fue un ensayo aleatorizado y abierto efectuado en sobrevivientes de IM en quienes se evaluó el agregado de 850 mg/d de EPA y DHA y 300 mg/d de vitamina E. El criterio de valoración principal (combinación de mortalidad, IM no fatal e ictus) se redujo 10% a 15%. Este estudio demostró una disminución de la mortalidad total por reducción de la muerte súbita cardíaca en relación con la ingestión de 0.85 g/d de EPA + DHA.

En el *Japan EPA Lipid Intervention Study*, 18 645 pacientes con hiperlipidemia –de los cuales 3 664 presentaban enfermedad coronaria– fueron asignados al azar a recibir 1.8 g/d de EPA o al grupo control. La hiperlipidemia fue tratada con estatinas. El criterio de valoración principal (eventos coronarios mayores) se redujo 19% con EPA.

El análisis Cochrane

El metaanálisis *Cochrane* publicado en el *British Medical Journal* arribó a la conclusión de que los ácidos grasos n-3 no tienen efecto claro sobre la mortalidad total, los eventos cardiovasculares combinados o el cáncer. Respecto de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, la conclusión nula de este informe se basa enteramente en la inclusión de un estudio (DART-2) cuyos resultados fueron generados con metodología inadecuada. Aun así, el análisis *Cochrane* sugiere la reducción del 17% de la mortalidad total por ingestión de ácidos grasos n-3, un efecto superior al de las estatinas. Los resultados de estudios actualmente en marcha podrán aclarar si los ácidos grasos n-3 reducen la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

El índice omega 3

Dado que se ha demostrado que los niveles más elevados de ácidos grasos n-3 se asocian con menor riesgo de eventos cardiovasculares, especialmente muerte súbita por causa cardíaca, debe considerarse la posibilidad de que un biomarcador omega 3 pueda tener utilidad pronóstica. Los autores han propuesto recientemente que el "índice omega 3" sirva como nuevo factor de riesgo para muerte súbita por causa cardíaca.

El índice omega 3 se define como el porcentaje de EPA y DHA en la membrana eritrocitaria (el porcentaje restante es cubierto por los ácidos grasos restantes), presenta buena correlación con otros biomarcadores de ácidos grasos n-3 (EPA + ácido docosapentanoico + DHA en sangre, composición de ácidos grasos de muestras cardíacas, EPA y DHA séricos, etc.) y tiene una vida media 4 a 6 veces mayor que EPA y DHA séricos; por lo tanto, refleja el consumo integral de ácidos grasos n-3 (análogo a los niveles de hemoglobina glicosilada que reflejan el control glucémico en pacientes diabéticos).

El riesgo de muerte súbita asociada con índice omega 3 de 3.3% es 10 veces el riesgo con un índice omega 3 de 7%. Este índice refleja el estado de los ácidos grasos omega 3 en un individuo. Los datos hasta la fecha señalan que el índice omega 3 no recibe influencia de otros factores de riesgo para muerte súbita de causa cardíaca, como la presencia de enfermedad coronaria o sus factores de riesgo, la clase funcional de la *New York Heart Association*, la fracción de eyección, el paro cardíaco previo, entre otros.

El índice omega 3 puede considerarse un factor de riesgo modificable, similar a las lipoproteínas de baja densidad: la dieta y quizá un componente genético determinan los niveles de índice omega 3. Su nivel puede medirse en diferentes individuos y podría reflejar la dieta, la cantidad de ácidos grasos n-3 presentes en ésta y otros factores como embarazo o gasto de energía. Actualmente se sugiere una meta de 8% del índice omega 3 para la prevención de la muerte súbita. Este índice podría diferir respecto de las otras enfermedades a tratar con ácidos grasos n-3, como poliartritis crónica o, quizá, depresión.

Fuentes de ácidos grasos omega 3

En los criterios de valoración de los estudios se ha demostrado la reducción de los eventos cardiovasculares con 2 porciones de pescados ricos en grasas por semana, 1 g/día de un concentrado de 85% de EPA + DHA en forma de etil éster y 1.8 g/d de EPA como etil éster. En algunos pescados o aceites de pescado se han detectado contaminantes como metilmercurio o compuestos orgánicos que parecen reducir el efecto positivo de EPA + DHA en estudios epidemiológicos. Por lo tanto, estos contaminantes deben evitarse. En la actualidad no puede brindarse una recomendación firme respecto de qué fuente de ácidos grasos n-3 es preferible utilizar o si debe darse preferencia a EPA sobre DHA.

Conclusión

Las guías de las sociedades cardiológicas están bien fundadas en la literatura actual: se basan en estudios clínicos con criterios de valoración que demuestran claramente los beneficios cardiovasculares de los ácidos grasos omega 3. Estos beneficios derivan principalmente de la prevención de la muerte súbita y la disminución de eventos cardíacos adversos mayores. Los autores sugieren que el índice omega 3 no es sólo un factor de riesgo para muerte súbita y, por último, consideran que podría emplearse como meta de tratamiento con EPA y DHA (> 8%).

Autoevaluación de Lectura

Señale cuáles son los efectos de los ácidos grasos omega 3 (ácido eicosapentanoico y docosahexanoico):

- A. Modulación del sistema de eicosanoides hacia la vasodilatación y menor inflamación.**
- B. Efectos antiarrítmicos.**
- C. Disminución de citoquinas proaterogénicas.**
- D. Todas.**

[Respuesta Correcta](#)

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