

# Relevancia de la liberación de endotoxinas inducida por antibióticos

## Importance of antibiotics-induced endotoxin release



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC. En Internet: [www.siicsalud.com/des/des046/05d26008.htm](http://www.siicsalud.com/des/des046/05d26008.htm)

Center for Hernia, Phlebology, Proctology (HPP), Sauerlach, Alemania

René Gordon Holzheimer, Columnista Experto de SIIC  
Director, Center for Hernia, Phlebology, Proctology (HPP),  
Sauerlach, Alemania

Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/dat046/05d26008a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/05d26008a.htm)

### Abstract

Endotoxin is a major cause of sepsis and organ failure in humans. Antibiotics, which are administered to treat these severe infections, may release Endotoxin from the bacterial wall and may harm the patient. Penicillin-binding protein (PBP) 2-specific antibiotics, e.g., imipenem were considered to release less amounts of free Endotoxin than PBP 3-specific antibiotics, e.g., Ceftazidime. This effect has been contributed to an increased bactericidal activity of PBP 2-specific antibiotics and consecutive change in morphology of pathogens, enabling phagocytosis. Recent *in vitro* studies, however, were unable to repeat these results. The antibiotic-induced Endotoxin release may change with the type of pathogen and dosing of the antibiotic. In animal studies Endotoxin release did not show a correlation to the bactericidal effect in all experiments. Antibiotic-induced Endotoxin release and outcome was different with regard to animal models, location of infection, strains, pharmacodynamics and dosage of antibiotics. Bacteriostatic antibiotics, e.g., lincomycin and clindamycin, were able to induce Endotoxin release. In some studies imipenem caused either similar release of Endotoxin compared to ceftazidime or more compared to ciprofloxacin. Chemically modified tetracycline or combination of antibiotics prevented an increased Endotoxin release. In patients with urosepsis controversial results were observed when imipenem was compared to ceftazidime. In clinical observational studies or post-hoc analysis of a randomized clinical trial a differential release of Endotoxin after imipenem and cephalosporins has been reported. In conclusion, antibiotic-induced Endotoxin release may be clinically relevant. However, there are many interfering factors in clinical studies, which need to be addressed properly when analyzing studies on antibiotic-induced Endotoxin release.

Key words: antibiotic-induced endotoxin release, LPS

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/dato/dat046/05d26008i.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/05d26008i.htm)

La endotoxina es una de las causas principales de sepsis por gramnegativos en los seres humanos.<sup>1</sup> El significado clínico de la endotoxina y su relación con la mortalidad fueron demostrados en diversos estudios.<sup>2-6</sup> Revisiones recientes analizaron la fiebre inducida por drogas –por ejemplo, antibióticos– como posible causa de la fiebre de origen desconocido.<sup>7,8</sup> Desde que Jackson y Kropp (1992) demostraron que los antibióticos específicos de la proteína ligadora de penicilina (PLP) 2 (imipenem) pueden liberar menores cantidades de endotoxina libre que los antibióticos específicos de la PLP 3 (ceftazidima), que se asocian con la formación de filamentos por parte del patógeno, se ha asumido que el potencial de los antibióticos para liberar endotoxina e influir en la evolución de los pacientes con sepsis podría ser diferente. Sin embargo, otros componentes de la pared bacteriana como el ácido lipoteicoico (LTA), podrían estar involucrados en la respuesta del huésped luego del tratamiento antibiótico.<sup>10</sup>

Recepción: 27/4/2005 - Aprobación: 3/10/2005

Enviar correspondencia a: René Holzheimer, Blombergstrasse 5 D-82054 Sauerlach (Munich), Alemania.

### Resumen

La endotoxina es una de las causas principales de sepsis e insuficiencia multiorgánica en los seres humanos. Los antibióticos que se administran para tratar estas infecciones graves pueden liberar endotoxina de la pared bacteriana y afectar al paciente. Se consideraba que los antibióticos específicos de la proteína ligadora de penicilina (PLP) 2, por ejemplo, imipenem, liberaban menores cantidades de endotoxina libre que los antibióticos específicos de la PLP 3, como la ceftazidima. Este efecto contribuye al aumento de la actividad bactericida de los antibióticos específicos de la PLP 2, con los consiguientes cambios en la morfología de los patógenos, lo que posibilita la fagocitosis. Sin embargo, recientes estudios *in vitro* no pudieron repetir estos resultados. La liberación de endotoxina inducida por antibióticos puede cambiar con el tipo de patógeno y la dosificación del antibiótico. En estudios con animales, la liberación de endotoxina no se correlacionó con el efecto bactericida en todos los experimentos. La liberación de endotoxina inducida por antibióticos, así como los resultados, fue diferente según los modelos con animales, la localización de la infección, las cepas, la farmacodinamia y la dosificación del antibiótico. Los antibióticos bacteriostáticos, como lincomicina y clindamicina, indujeron la liberación de endotoxina. En algunos estudios la liberación de endotoxina inducida por imipenem fue similar a la causada por ceftazidima y mayor que la inducida por ciprofloxacina. Las tetraciclinas modificadas químicamente y la combinación de antibióticos evitaron el aumento en la liberación de endotoxinas. En pacientes con urosepsis se observaron resultados controvertidos al comparar imipenem con ceftazidima. En estudios clínicos de observación o en los análisis *post hoc* de ensayos clínicos aleatorizados se informaron diferencias en la liberación de endotoxina luego de la administración de imipenem y cefalosporinas. En conclusión, la liberación de endotoxina inducida por antibióticos podría ser clínicamente relevante. No obstante, en los estudios clínicos pueden interferir muchos factores que deben ser abordados debidamente cuando se analizan los estudios acerca de este tema.

Palabras clave: liberación de endotoxina inducida por antibióticos, lipopolisacáridos

### Estudios *in vitro*

Se realizaron muchos estudios *in vitro* con diferentes patógenos y antibióticos. El efecto de la penicilina se investigó en *Neisseria meningitidis*, estreptococos del grupo A, *Staphylococcus aureus*, *Meningococcus* y *Streptococcus faecium*. En la mayoría de los ensayos, la penicilina liberó lipopolisacáridos (LPS), LTA, interleuquina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT alfa) (tabla 1).

Tabla 1. Los efectos de la penicilina en la liberación de proteína/citoquina/endotoxina *in vitro*.

Año	Autor	Patógeno o célula	Liberación de proteína/citoquina/endotoxina
1980	Anderssen <sup>11</sup>	<i>N. meningitidis</i>	LPS+
1981	Kessler <sup>12</sup>	S. grupo A	LTA, sLTA+
1985	Gold <sup>13</sup>	<i>S. faecium</i>	IL-1+
1986	Nealon <sup>14</sup>	S. grupo A, <i>S. aureus</i>	LTA+
1987	Kiriyama <sup>15</sup>	<i>S. aureus</i>	LTA+
1991	Mellado <sup>16</sup>	<i>N. meningitidis</i>	LPS+
1992	Iino <sup>17</sup>	LPS	FNT+
1997	Prins <sup>18</sup>	<i>Meningococcus</i>	LPS-

LPS: lipopolisacárido; LTA: ácido lipoteicoico; IL-1: interleuquina 1; FNT: factor de necrosis tumoral alfa.

El efecto de la terapia con aminoglucósidos en la liberación de endotoxina se estudió principalmente en *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *E. cloacae*, *S. aureus*, *Salmonella* spp. y *Neisseria* spp. Según qué patógeno se analizara, la gentamicina fue capaz de aumentar o disminuir la liberación de endotoxina o de no mostrar efecto en comparación con los controles. La mayoría de los estudios demostraron la disminución de la liberación de FNT alfa luego del tratamiento con aminoglucósidos. La tobramicina causó una disminución de liberación de LPS y la amikacina indujo una disminución de la liberación de LPS y de FNT (tabla 2). En la mayoría de los estudios el imipenem, el compuesto mejor estudiado, fue capaz de disminuir la liberación de endotoxina o la liberación de FNT alfa e IL-6. Sin embargo, en estudios recientes,<sup>35,39</sup> el imipenem incrementó la liberación de endotoxina y FNT alfa o bien no tuvo efecto alguno (tabla 3).

**Tabla 2.** Los efectos de la amikacina/gentamicina en la liberación de proteínas/citoquinas/endotoxina *in vitro*.

Año	Autor	Aminoglucósido	Patógeno o célula	Liberación de proteína/citoquina/endotoxina
1975	Rusmin <sup>19</sup>	G	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	LPS+
1985	Shenep <sup>20</sup>	G	<i>E. coli</i>	LPS+
1986	Cohen <sup>21</sup>	G	<i>E. coli</i>	LPS-
1989	Stokes <sup>22</sup>	G		FNT+
1991	Simon <sup>22</sup>	A	<i>E. coli</i> , célula THP	FNT-
1992	Bingen <sup>23</sup>	A	<i>H. influenzae</i>	LPS-
1992	Van den Berg <sup>24</sup>	G	<i>E. coli</i>	LPS+
1993	Eng <sup>25</sup>	G	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> , <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	LPS- Sin efecto Sin endotoxina
1993	Evans <sup>26</sup>	G	<i>E. coli</i>	LPS+
1994	Crosby <sup>27</sup>	T	<i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i>	LPS-
1995	Prins <sup>28</sup>	G	<i>E. coli</i>	FNT-
1996	Lamp <sup>29</sup>	A	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>	LPS-
1998	Van Langevelde <sup>30</sup>	G	<i>S. aureus</i>	LTA, PG+
1998	Trautmann <sup>31</sup>	T	<i>E. coli</i>	LPS-
2000	Sjolin <sup>33</sup>	T	<i>E. coli</i>	LPS-
2001	Xu <sup>34</sup>	A	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>	LPS-
2002	Bentley <sup>35</sup>	A	<i>E. coli</i> , sangre entera	LPS-, FNT-
2002	Krehmeier <sup>36</sup>	G	PBMC	FNT-
2003	Tsumura <sup>37</sup>	G	<i>E. coli</i>	LPS+
2003	Goscinski <sup>38</sup>	T	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Neisseria</i>	LPS-

LPS: lipopolisacárido; LTA: ácido lipoteicoico; IL-1: interleuquina 1; FNT: factor de necrosis tumoral alfa; G: gentamicina; A: amikacina; T: tobramicina.

**Tabla 3.** Los efectos del imipenem en la liberación de proteínas/citoquinas/endotoxina *in vitro*.

Año	Autor	Patógeno o célula	Liberación de proteína/citoquina/endotoxina
1991	Simon <sup>23</sup>	<i>E. coli</i> , célula THP	FNT-
1991	Dofferhoff <sup>40</sup>	<i>E. coli</i>	LPS-
1992	Jackson <sup>9</sup>	<i>P. aeruginosa</i>	LPS-
1993	Arditi <sup>41</sup>	<i>H. influenzae</i>	FNT-
1993	Evans <sup>26</sup>	<i>E. coli</i>	LPS+
1993	Dofferhoff <sup>42</sup>	<i>E. coli</i>	FNT 4h similar, 24h -
1993	Eng <sup>25</sup>	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> , <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	LPS- LPS- Sin endotoxina
1995	Prins <sup>28</sup>	<i>E. coli</i> , sangre entera	LPS-, FNT-, IL-6-
1996	Yokochi <sup>43</sup>	<i>P. aeruginosa</i>	LPS-
1996	Inoue <sup>44</sup>	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>C. freundii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. maltophilia</i>	LPS-
1996	Lamp <sup>29</sup>	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>	LPS-
1997	Narita <sup>45</sup>	<i>P. aeruginosa</i>	LPS-
1997	Arditi <sup>46</sup>	<i>E. coli</i>	IL-6-
1997	Takahashi <sup>47</sup>	<i>E. coli</i>	LPS-
1998	Trautmann <sup>31</sup>	<i>E. coli</i>	LPS-
1998	Van Langevelde <sup>48</sup>	<i>S. typhi</i>	Sin diferencia
1998	Horii <sup>49</sup>	<i>E. coli</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i>	LPS- (a excepción de <i>P. aeruginosa</i> )
1998	Trautmann <sup>50</sup>	<i>P. aeruginosa</i>	LPS-
1999	Yamaguchi <sup>51</sup>	<i>P. aeruginosa</i>	LPS-
1999	Trautmann <sup>52</sup>	<i>E. coli</i> , monocitos	LPS-, FNT-
1999	Horii <sup>53</sup>	<i>P. aeruginosa</i>	LPS-
2000	Cui <sup>54</sup>	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>	Liberación de FNT+ en cocultivo con <i>S. aureus</i>
2001	Xu <sup>34</sup>	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>	LPS-
2002	Bentley <sup>35</sup>	<i>E. coli</i> , sangre entera	LPS+, FNT+
2003	Tsuji <sup>37</sup>	<i>P. aeruginosa</i>	LPS sin diferencia

LPS: lipopolisacárido; IL-1: interleuquina 1; FNT: factor de necrosis tumoral alfa; IL-6: interleuquina 6.

La ceftazidima es el compuesto que se utiliza en la mayor parte de los estudios *in vitro* sobre la liberación de endotoxina. En la mayoría de las investigaciones los niveles de endotoxina o de citoquinas proinflamatorias, como el FNT alfa, IL-6 e IL-1, aumentaron cuando se empleó la ceftazidima para el tratamiento. No obstante, este antibiótico disminuyó la liberación de LPS de *P. aeruginosa*<sup>25</sup> o no mostró diferencias al ser comparado con los controles<sup>37,49</sup> (tabla 4).

La ciprofloxacina y la ofloxacina son las quinolonas mejor estudiadas. En algunos estudios recientes la ciprofloxacina y la ofloxacina fueron responsables de la disminución de la liberación de endotoxina o de la liberación de FNT alfa e IL-6. No obstante, algunos investigadores comunicaron el incremento en la liberación de endotoxina o de citoquinas inflamatorias o de ambas<sup>17,21,24,28,29</sup> (tabla 5).

La clindamicina y la eritromicina fueron capaces de reducir la liberación de LPS y citoquinas proinflamatorias en patógenos gramnegativos, pero también la liberación de LTA y citoquinas proinflamatorias en patógenos grampositivos en la mayoría de los estudios (tabla 6).

### Estudios en animales

Se consideraba que las cepas que liberan endotoxina eran más virulentas.<sup>11</sup> En 1984 Shenep observó el aumento de los niveles plasmáticos de endotoxina luego de la administración de antibióticos.<sup>63</sup> En 1986, Walterspiel demostró que las dosis subinhibidoras de polimixina B modulan los efectos letales de los LPS.<sup>64</sup> Shenep (1985) postuló que la liberación de LPS depende de la clase de antibiótico y no se correlaciona con el índice de destrucción bacteriana.<sup>20</sup> Johnston informó en 1984 que el nivel de endotoxemia era mayor en los sobrevivientes tratados con antibióticos que en los animales moribundos que no habían sido tratados.<sup>65</sup>

### El pretratamiento en los estudios animales

La descontaminación antibiótica selectiva conduce al incremento de los niveles de LPS.<sup>66,67</sup> El pretratamiento con agentes que alteran el contenido intestinal redujo la endotoxemia y la mortalidad.<sup>68</sup> El aumento en la liberación de FNT puede asociarse con la mejoría de la respuesta hemodinámica pero no con el aumento de la mortalidad.<sup>69</sup> El pretratamiento con eritromicina puede tener efectos beneficiosos en la infección por *Candida albicans*.<sup>70</sup>

### Modo de aplicación y localización de la infección

El mecanismo de acción de las clases de antibióticos no es el único factor que influye en la liberación de LPS, también lo hacen la dosificación y la farmacodinamia.<sup>71</sup> Se demostró que el imipenem aplicado en forma tópica ejerce un efecto bactericida notable, pero también aumenta la liberación de LPS y FNT alfa.<sup>72</sup> El meropenem puede incrementar la liberación de LPS y la mortalidad, mientras que el imipenem ejerce el efecto contrario.<sup>45</sup> Los cambios morfológicos provocados por el tratamiento con imipenem pueden facilitar la fagocitosis por las células peritoneales.<sup>73</sup> En un modelo de lesiones por quemaduras el imipenem liberó menor cantidad de LPS pero no hubo relación con el efecto bactericida.<sup>74</sup> El imipenem indujo niveles más altos de LPS en las infecciones por *B. fragilis* y *Fusobacterium* spp.<sup>75</sup> El efecto bactericida podría no influir en la liberación de LPS: el poder bactericida del imipenem y la ceftazidima fue similar en modelos de ratas con sepsis, pero la liberación de LPS fue menor luego del tratamiento con imipenem.<sup>76</sup> En 2003, Tsuji y col. demostraron que el imipenem, el doripenem, el meropenem y la ceftazidima indujeron niveles séricos similares de LPS.<sup>37</sup> El tratamiento en animales con infección intraabdominal condujo al aumento en la supervivencia y a la disminución de los niveles de citoquinas en plasma y en el líquido peritoneal. La

liberación de LPS fue mayor luego del tratamiento con imipenem que luego de la terapia con ciprofloxacina.<sup>77</sup>

### Meningitis

En la meningitis, cefotaxima, cefpiroma, meropenem y gentamicina inducen la liberación de endotoxina. Sin embargo, los animales que no fueron tratados presentaron niveles de endotoxina más altos.<sup>78</sup> En la infección del oído medio por *H. influenzae* no se observó la liberación de endotoxina luego del tratamiento con ceftriaxona.<sup>79</sup> En conejos con meningitis por *S. pneumoniae*, el inicio de la terapia con clindamicina (inhibición de la síntesis de proteína) y la continuación con una combinación de ceftriaxona (antibiótico betalactámico) disminuyó el daño neuronal.<sup>62</sup> Esto fue avalado por un estudio posterior realizado por Bottcher (2004).<sup>80</sup>

### Tratamiento antibiótico combinado y bacteriostático

Los antibióticos bacteriostáticos (lincomicina y clindamicina) inducen la liberación de LPS si se los compara con la ausencia de tratamiento.<sup>58</sup> La doxiciclina ejerce su efecto protector al inhibir la producción de nitratos en el modelo de LPS de ratón BALB.<sup>81</sup> Estudios recientes investigaron el efecto de otros compuestos, como los, inhibidores de las metalo-proteinasas de matriz –tetraciclina químicamente modificada– que evitan el daño pulmonar agudo luego de la cirugía de *bypass* cardiopulmonar.<sup>82</sup> Estos compuestos pueden preservar la función mecánica cardíaca durante el *shock* séptico.<sup>83</sup> La combinación del tratamiento con otros compuestos neutralizadores de la endotoxina, por ejemplo las lipopoliaminas<sup>84</sup> o la proteína que aumenta la permeabilidad bactericida (BPI21)<sup>85</sup> pueden ayudar a evitar el incremento de la liberación de LPS inducido por las cefalosporinas y mejorar la supervivencia. Los ratones inoculados con *E. coli* muestran cambios en la producción de citoquinas inducida por LPS y tienen mayor supervivencia cuando se realiza el pretratamiento con clindamicina.<sup>86</sup> Los antibióticos causaron cambios de aproximadamente 500 veces en la LD50 en un modelo de infección por *E. coli* en ratones.<sup>87</sup> En 2003, Tsumura demostró en un modelo con conejos inoculados con *E. coli* que el flomoxef y la gentamicina reducen *in vivo* los niveles plasmáticos de LPS, FNT alfa y el recuento bacteriano en sangre, a niveles comparables. La liberación de LPS puede no ser un problema si se utilizan los agentes antimicrobianos apropiados.<sup>37</sup>

### Estudios clínicos

En 1983 Teklu informó los efectos beneficiosos del meptazinol, un antagonista opioide con propiedades agonistas, que disminuyó la reacción de Jarish-Herxheimer luego del tratamiento con tetraciclina en un estudio aleatorizado en pacientes con fiebre por tífus exantemático.<sup>88</sup>

### Meningitis

En la meningitis por *H. influenzae* el tratamiento con ceftriaxona conduce a la liberación de LPS libres con una respuesta inflamatoria asociada.<sup>89</sup> La gentamicina administrada por vía intraventricular puede producir la liberación de LPS y resultar en el incremento de las concentraciones de IL-1 y en la evolución desfavorable de los pacientes con meningitis por *Escherichia coli*.<sup>90</sup>

### Urosepsis

Se realizaron muchos estudios con pacientes con urosepsis. La liberación de LPS y los niveles séricos y urinarios de citoquinas son menores con imipenem si se lo compara con ceftazidima.<sup>91</sup> En pacientes con pielonefritis aguda se observó incremento de la liberación de endotoxina y FNT. Esto puede ser la causa de la persistencia de la fiebre a pesar de los hemocultivos negativos.<sup>92</sup> En ensayos controlados y aleatorizados con pacientes con urosepsis por gramnegativos no se observaron diferencias

en la endotoxina plasmática y las citoquinas proinflamatorias dentro de las primeras 8 horas luego del tratamiento antibiótico con imipenem o ceftazidima.<sup>93</sup>

### Pacientes quirúrgicos y con traumatismos internados en cuidados intensivos

En los pacientes con traumatismos los antibióticos relacionados con mayor liberación de endotoxina y FNT (aztreonam, ceftazidima y cefotaxima) se asociaron con mayor liberación de

**Tabla 4.** Los efectos de la ceftazidima en la liberación de proteínas/citoquinas/endotoxina *in vitro*.

Año	Autor	Patógeno o célula	Liberación de proteína/citoquina/endotoxina
1991	Simon <sup>23</sup>	<i>E. coli</i> , célula THP	FNT+
1991	Dofferhoff <sup>40</sup>	<i>E. coli</i>	LPS+
1992	Jackson <sup>9</sup>	<i>P. aeruginosa</i>	LPS+
1993	Evans <sup>26</sup>	<i>E. coli</i>	LPS+
1993	Dofferhoff <sup>42</sup>	<i>E. coli</i>	FNT+
1993	Eng <sup>25</sup>	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	LPS+ o sin efecto LPS+ o sin efecto LPS- Sin endotoxina
1994	Bucklin <sup>55</sup>	<i>E. coli</i>	LPS+
1994	Leeson <sup>56</sup>	Monocitos <i>E. coli</i>	FNT+
1995	Prins <sup>28</sup>	<i>E. coli</i> , sangre entera	LPS+, FNT+, IL-6+
1996	Inoue <sup>44</sup>	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>C. freundii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. maltophilia</i>	LPS+
1996	Lamp <sup>29</sup>	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>	LPS+
1997	Narita <sup>45</sup>	<i>P. aeruginosa</i>	LPS+
1998	Trautmann <sup>31</sup>	<i>E. coli</i>	LPS+
1998	Van Langevelde <sup>48</sup>	<i>S. typhi</i>	LPS sin diferencia
1998	Horiij <sup>49</sup>	<i>E. coli</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i>	LPS+ (a excepción de <i>P. aeruginosa</i> )
1998	Trautmann <sup>50</sup>	<i>P. aeruginosa</i>	LPS+
1999	Kishi <sup>57</sup>	<i>E. coli</i>	LPS+, FNT+, IL-1+
1999	Yamaguchi <sup>51</sup>	<i>P. aeruginosa</i>	LPS+
1999	Trautmann <sup>52</sup>	<i>E. coli</i> , monocito	LPS+, FNT+
2000	Horiij <sup>58</sup>	<i>E. coli</i>	LPS+
2001	Xu <sup>34</sup>	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>	LPS+
2003	Tsuji <sup>37</sup>	<i>P. aeruginosa</i>	LPS sin diferencia
2003	Liang <sup>59</sup>	<i>P. aeruginosa</i> , células RAW	LPS+, FNT+

LPS: lipopolisacárido; IL-1: interleuquina 1; FNT: factor de necrosis tumoral alfa.

**Tabla 5.** Los efectos de la ciprofloxacina/ofloxacina en la liberación de proteínas/citoquinas/endotoxina *in vitro*.

Año	Autor	Quinolona	Patógeno o célula	Liberación de proteína/citoquina/endotoxina
1986	Cohen <sup>21</sup>	C	<i>E. coli</i>	LPS+
1991	Simon <sup>23</sup>	C	<i>E. coli</i> , célula THP	FNT intermedio
1992	Iino <sup>17</sup>	O	Monocitos	FNT+
1992	Van den Berg <sup>24</sup>	C	<i>E. coli</i>	LPS+
1993	Eng <sup>25</sup>	CO	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	LPS- LPS- LPS+ o sin efecto Sin endotoxina
1994	Crosby <sup>27</sup>	C	<i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i>	LPS+
1995	Prins <sup>28</sup>	C	<i>E. coli</i> , sangre entera	LPS+, FNT+, IL-6+
1996	Lamp <sup>29</sup>	O	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>	LPS-
1998	Trautmann <sup>31</sup>	C	<i>E. coli</i>	LPS-
1999	Trautmann <sup>52</sup>	C	<i>E. coli</i>	LPS-
2002	Krehmeier <sup>36</sup>	OC	PBMC PBMC	FNT-, IL-6, FNT-

C: ciprofloxacina; O: ofloxacina. LPS: lipopolisacárido; FNT: factor de necrosis tumoral alfa; IL-6: interleuquina 6.

**Tabla 6.** Los efectos de la clindamicina/eritromicina en la liberación de proteínas/citoquinas/endotoxina *in vitro*.

Año	Autor	Antibiótico	Patógeno o célula	Liberación de proteína/citoquina/endotoxina
1986	Nealon <sup>14</sup>	C	S. grupo A, <i>S. aureus</i>	LTA <i>S. aureus</i> -
1992	Iino <sup>17</sup>	E	Monocitos	FNT-
1995	Khair <sup>60</sup>	E	<i>H. influenzae</i> , CEBH	IL-6 -, IL-8 - ICAM-1 -
1998	Van Langevelde <sup>30</sup>	E C	<i>S. aureus</i> , sangre entera	LTA -, PG sin cambios, FNT -, IL-10 -
1999	Kishi <sup>57</sup>	C	<i>E. coli</i>	LPS -, IL-1 -, FNT -
2000	Orman <sup>61</sup>	C	<i>S. pneumoniae</i> , macrófagos murinos	iNOS -, FNT-
2000	Horiij <sup>58</sup>	C	<i>E. coli</i>	LPS-
2003	Gerber <sup>62</sup>	C	<i>S. pneumoniae</i>	LTA -

E: eritromicina; C: clindamicina. CEBH: células epiteliales bronquiales humanas. LPS: lipopolisacárido; LTA: ácido lipoteicoico; IL-1: interleuquina 1; FNT: factor de necrosis tumoral alfa; IL-6: interleuquina 6; IL-8: interleuquina 8; IL-10: interleuquina 10; PG: peptidoglicano; iNOS: sintetasa de óxido nítrico inducible; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1.

**Tabla 7.** Los estudios clínicos en la liberación de endotoxina inducida por antibióticos.

Año	Autor	Tipo de estudio	Tipo de infección	Antibióticos
1983	Teklu	ECA	Tifus exantemático en recaída	Tetraciclina
1989	Arditi	Observación prospectiva	Meningitis por <i>H. influenzae</i>	Ceftriaxona
1989	Mustafa	ECA	Meningitis coliforme	Gentamicina
1995	Prins	ECA	Urosepsis	Imipenem Cefotaxidima
1995	Mock	Análisis <i>post hoc</i>	Pacientes con traumatismo	Aztreonam Cefotaxidima Cefotaxima
1996	Holzheimer	Observación prospectiva	Terapia intensiva quirúrgica	Ciprofloxacina Cefotaxima Tobramicina Ceftriaxona Vancomicina Imipenem
1999	Ishikawa	Observación prospectiva	Resección hepática	Cefmetazol Latamoxef Flomoxef Cefazolina Cefoperazona Cefotiam Cefuroxima
1999	Giamarellou-Bourboulis	Observación prospectiva	Pielonefritis aguda	Cefuroxima
2000	Simpson	ECA	Melioidosis causada por <i>Burkholderia pseudomallei</i>	Ceftazidima Imipenem
2000	Luchi	ECA	Urosepsis por gramnegativos	Ceftazidima Imipenem
2001	Byl	ECA	Infección por gramnegativos	Ceftazidima Imipenem
2001	Jaber <sup>101</sup>	Observación prospectiva		Gentamicina
2002	Maskin	ECA	Sepsis	Ceftazidima Imipenem
2003	Holzheimer	ECA	Reparación de AAA	Ofloxacina Cefotiam
2004	Wang	ECA	Pacientes quemados con infección por gramnegativos	Imipenem Cefoperazona

ECA: Ensayo controlado aleatorizado.

endotoxina, de FNT y mayor mortalidad.<sup>4</sup> En los pacientes quirúrgicos internados en cuidados intensivos se observó el incremento significativo en los niveles plasmáticos de endotoxina luego del tratamiento con cefotaxima y ceftriaxona en comparación con ciprofloxacina, tobramicina e imipenem.<sup>94</sup> Los pacientes sometidos a resección hepática no mostraron aumento en los niveles plasmáticos de endotoxina en sangre periférica luego del tratamiento con cefmetazol, latamoxef, flomoxef, cefazolina, cefoperazona y cefotiam. Los autores concluyeron que la endotoxina había sido removida de la sangre.<sup>95</sup> En 2001, Byl y col. observaron un efecto similar en la liberación de endotoxina y citoquinas en las infecciones por gramnegativos en pacientes tratados con imipenem y ceftazidima.<sup>96</sup> Maskin informó concentraciones plasmáticas elevadas de LPS, IL-6 y FNT alfa en pacientes sépticos luego del tratamiento con ceftazidima e imipenem. No obstante, los niveles plasmáticos del FNT alfa fueron significativamente menores a las 4 horas luego de la administración de imipenem.<sup>97</sup> En la reparación del aneurisma aórtico, un modelo clínico de daño-reperusión asociado con la liberación de endotoxina, la profilaxis con ofloxacina oral produjo la alteración de la capacidad neutralizadora de la endotoxina y de los niveles plasmáticos de IL-6, pero no tuvo efectos sobre los niveles plasmáticos de endotoxina y sobre otros mediadores de la inflamación.<sup>98</sup> En la melioidosis causada por *Burkholderia pseudomallei* el tratamiento con imipenem redujo la liberación de endotoxina en plasma sin afectar la supervivencia.<sup>99</sup> En pacientes con quemaduras la liberación de endotoxina y de FNT aumentó 2 horas después del tratamiento

con cefoperazona en comparación con el imipenem<sup>100</sup> (tabla 7).

**Sinopsis**

La endotoxina es una de las causas principales de sepsis e insuficiencia multiorgánica en seres humanos. Si bien se administran antibióticos para tratar estas infecciones graves, estos agentes también pueden provocar daño si no se emplean correctamente o pueden producir la liberación de endotoxina de las paredes bacterianas, que a su vez puede afectar al paciente. Se consideraba que los antibióticos específicos de la proteína ligadora de penicilina (PLP) 2, como el imipenem, liberaban menores cantidades de endotoxina libre que los antibióticos específicos de la PLP 3 como ceftazidima. Este efecto contribuyó al incremento de la actividad bactericida de los antibióticos específicos de la PLP 2 y a los cambios consiguientes en la morfología de los patógenos, lo cual permitió la fagocitosis. Sin embargo, estudios recientes realizados *in vitro* no fueron capaces de reproducir estos resultados. La liberación de endotoxina inducida por los antibióticos puede depender de la cepa y la dosis de

las drogas. En ensayos efectuados en animales, la liberación de endotoxina no estuvo influida por el efecto bactericida. La liberación de endotoxina inducida por los antibióticos y los resultados fueron diferentes según los modelos con animales, la localización de la infección, las cepas, la farmacodinamia y las dosis de las drogas. Los antibióticos bacteriostáticos, como lincomicina y clindamicina, provocaron la liberación de endotoxinas. En algunos estudios, el imipenem produjo una liberación de endotoxina similar a ceftazidima o mayor, en comparación con ciprofloxacina. Las tetraciclinas modificadas químicamente o los antibióticos combinados evitaron el aumento en la liberación de endotoxinas. En pacientes con urosepsis se observaron resultados controvertidos cuando el imipenem se comparó con ceftazidima. En los ensayos clínicos de observación o en los análisis *post hoc* se informaron diferencias en la liberación de endotoxina después de la administración de imipenem y cefalosporinas. En conclusión, la liberación de endotoxinas inducida por antibióticos puede ser clínicamente relevante. El análisis de los estudios clínicos que no pudieron demostrar el efecto de la liberación de endotoxinas inducido por antibióticos puede contribuir a planificar ensayos futuros.

El autor no manifiesta "conflictos de interés."



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com) bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor y artículo completo en inglés (*full text*).

**Deseo recibir Salud(i)Ciencia**

Autorizo a que se debite de mi tarjeta de crédito el importe de \$96, correspondiente al precio y gastos de envío de 8 ejemplares.

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tarjeta de Crédito	Tarjeta de Crédito N°	Código de seguridad	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Firma del Titular
Nombre	Edad	Matrícula N°	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Dirección profesional	<input type="text"/>	Teléfono	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Domicilio particular	<input type="text"/>	Localidad	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Provincia/estado	CP	País	Aclaración de Firma
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

• Tel.: [54 11] 4342-4901 • Fax: [54 11] 4331-3305 • e-mail: [saludcienciat@siicinfo.com](mailto:saludcienciat@siicinfo.com) • Dirección postal: SIIC, Casilla de Correo 2568, C1000WAZ Correo Central, Bs. As., Argentina.



# Utilidad de la memantina en la enfermedad de Alzheimer

## Memantine's utility in Alzheimer's disease

Servei de Neurologia, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona, España



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC. En Internet: [www.siicsalud.com/des/des045/05o20037.htm](http://www.siicsalud.com/des/des045/05o20037.htm)

José Luis Molinuevo Guix, Columnista Experto de SIIC

Director, Unitat Memoria-Alzheimer, Servei de Neurologia, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona, España

Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/dat045/05o20037a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat045/05o20037a.htm)

### Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más frecuente de demencia en los países occidentales. Los beneficios que se observan con los tratamientos actualmente aprobados son fundamentalmente sintomáticos sin evidencia clara de neuroprotección. Los antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) presentan potencial terapéutico para el tratamiento de varias enfermedades del sistema nervioso central, incluyendo la neuroprotección de enfermedades neurodegenerativas crónicas y el tratamiento sintomático de otras enfermedades neurológicas. La memantina, un antagonista del NMDA, ha sido recientemente aprobada para el tratamiento de la EA avanzada. Por su mecanismo de acción la memantina se considera un fármaco neuroprotector, cuya utilidad se demostró en estudios preclínicos. Asimismo, la memantina es un tratamiento sintomático útil en la EA y la demencia vascular. En esta revisión se analizan ambos aspectos de la memantina, al igual que los mecanismos básicos implicados en la cognición y en la neurodegeneración glutamatérgica.

**Palabras clave:** memantina, enfermedad de Alzheimer, demencia, NMDA, tratamiento neuroprotector

La causa más frecuente de demencia es, probablemente, la enfermedad de Alzheimer (EA). Actualmente, se estima que en Europa, la demencia afecta a un 4% a 8% de la población por encima de los 65 años y que más del 10% de las personas de 65 años, y más del 34% de los mayores de 85 sufren demencia.<sup>1,2</sup> A medida que se incrementa la esperanza de vida, la incidencia de EA aumenta sustancialmente, las predicciones para Europa son de alrededor de 800 000 nuevos casos por año.<sup>2,3</sup>

Existe una gran necesidad de desarrollar estrategias neuroprotectoras,<sup>4,5</sup> dado que un tratamiento que retrase el inicio de la enfermedad 5 años reduciría su costo en un 50%.<sup>5</sup> Los inhibidores de la acetilcolinesterasa están aprobados para el tratamiento de la EA leve a moderada,<sup>6</sup> no obstante, hasta hace poco no existía evidencia científica de un tratamiento efectivo para la fase avanzada de la enfermedad, y aún no existe evidencia clínica de tratamientos neuroprotectores.

La memantina es un antagonista no competitivo, de afinidad moderada a baja del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA).<sup>7</sup> Este fármaco, se comercializa en Alemania desde 1982, inicialmente para el tratamiento del parkinsonismo, la espasticidad de causa central y periférica y el deterioro cognitivo.<sup>8</sup> Los fármacos antagonistas del receptor NMDA tienen numerosas aplicaciones potencialmente terapéuticas.<sup>9-11</sup> La memantina, como antagonista glutamatérgico, tiene potencial capacidad neuroprotectora demostrada en estudios preclínicos y se halla actualmente aprobada para el tratamiento de las fases moderada a grave de la EA, y está pendiente la aprobación de la FDA para el tratamiento de las fases leve a moderada. En este artículo revisamos ambos aspectos de la memantina, así como los mecanismos básicos implicados en la neurodegeneración glutamatérgica y el papel del glutamato en la cognición.

### Papel neurofisiológico del glutamato y su implicación en la EA

Durante la última década, la investigación en la EA se centró en la denominada hipótesis colinérgica, dado que los pacientes con EA experimentan pérdida de neuronas, sinapsis y actividad colinérgica. No obstante, el papel del glutamato en la patogenia de la EA encuentra creciente aceptación en la comunidad científica. El glutamato ejerce un papel crucial en numerosas funciones neurofisiológicas, es un neurotransmisor clave en la percepción primaria y en la cognición.<sup>12</sup> El efecto excitatorio del

glutamato se ejerce a través de la activación de múltiples receptores metabotrópicos ligados a la proteína G<sup>13</sup> y de tres receptores ionotrópicos: NMDA, ácido kaínico y AMPA. Estos receptores ionotrópicos son canales iónicos activados por ligando permeables a diferentes cationes.<sup>14</sup> El receptor NMDA se halla implicado en el proceso de aprendizaje al presentar varias características esenciales para generar la potenciación a largo plazo (PLP) y la plasticidad sináptica: 1) elevada permeabilidad a los iones Ca<sup>2+</sup>, 2) bloqueo dependiente del voltaje por los iones Mg<sup>2+</sup> y 3) cinéticas de canal lento.

La investigación en el área de la memoria produjo evidencia directa, en modelos animales, de que el hipocampo es la principal estructura anatómica que participa en la memoria episódica,<sup>15</sup> la PLP es el mecanismo responsable del almacenamiento de la memoria.<sup>16,17</sup> La estimulación axónica de alta frecuencia o en una secuencia apropiada genera aumentos duraderos de la transmisión sináptica en la mayoría de estructuras del hipocampo, generando la PLP.<sup>18,19</sup> Asimismo, los receptores NMDA del glutamato desempeñan un papel crítico en su inducción,<sup>16</sup> por lo que los antagonistas NMDA, como el MK-801, con alta afinidad por el receptor, inhiben el aprendizaje y la PLP, y los antagonistas no competitivos con menor afinidad por el receptor y cinéticas rápidas de canal, como la memantina, parecen actuar de manera diferente.

Desafortunadamente, además del efecto fisiológico del glutamato, la excesiva activación de los receptores glutamatérgicos puede generar disfunción y muerte neuronal, proceso llamado excitotoxicidad. Se demostró que en la EA existe exceso de glutamato y de actividad glutamatérgica,<sup>20,21</sup> y que el glutamato no desempeña su papel fisiológico al estar sobreactivados los receptores NMDA de forma tónica en vez de fásica. Esta continua sobreactivación de los receptores NMDA conlleva una excesiva entrada de Ca<sup>2+</sup> y a un aumento del "ruido" sináptico, lo cual altera la PLP y la plasticidad neuronal y por consiguiente el aprendizaje,<sup>13</sup> y en condiciones crónicas produce daño neuronal.

Si bien es cierto que es poco factible que la causa inicial de la EA sea únicamente una alteración de la homeostasis del glutamato, es probable que ésta desempeñe un papel. La alteración glutamatérgica podría desencadenarse por un déficit energético, formación de radicales libres u otros factores. Recientes descubrimientos ofrecen varias líneas de evidencia que apoyan la hipótesis glutamatérgica en la EA. En este sentido, hay evidencias científicas que documentan un aumento del glutamato o de agonistas endógenos glutamatérgicos en la EA. También se ha sugerido que existe influencia y relación recíproca entre la producción de beta-amiloide y la activación NMDA: el péptido beta-amiloide activa los receptores NMDA o aumenta su sensibilidad, y la activación NMDA aumenta la producción de beta-

Recepción: 17/3/2005 - Aprobación: 27/10/2005

**Participó en la investigación:** Albert Lladó Plarrumani, Licenciado en Medicina. Unitat Memoria-Alzheimer, Servei de Neurologia, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

**Enviar correspondencia a:** José Luis Molinuevo Guix. Villaruel 170, 08036 Barcelona, España.

amiloides y proteína tau.<sup>22-24</sup> Estudios *post mortem* y epidemiológicos también han sugerido la asociación entre la disfunción glutamatérgica y la EA.

Por todos estos motivos, un tratamiento idóneo para la EA debería restablecer la función fisiológica del glutamato para mantener la PLP, la plasticidad sináptica y los fenómenos de aprendizaje, así como frenar el proceso neurodegenerativo.

### Memantina: estructura química, propiedades farmacocinéticas y mecanismo de acción

La memantina es un derivado de la amantadina, cuya fórmula química es  $C_{12}H_{21}N.HCl$ ,<sup>5</sup> que se comporta como un antagonista no competitivo con afinidad moderada a baja del receptor NMDA.

La memantina se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan a las 6-8 horas tras la ingesta. El consumo repetido del fármaco permite que se establezca un estado de equilibrio a los 21 días, con una concentración plasmática que oscila entre 0.5 y 1 mM.

La memantina se encuentra unida a proteínas alrededor del 45% y se elimina del plasma tras una vida media de 60-100 horas. La memantina se elimina predominantemente vía renal, 80% sin metabolizarse, el resto como metabolito hidroxilado y una pequeña parte por el hígado, a través de la bilis, y las heces. El aclaramiento de la memantina se correlaciona con el de la creatinina, por tanto, los niveles plasmáticos de memantina pueden aumentar en personas con insuficiencia renal, y el fármaco no debe administrarse en quienes padecen insuficiencia renal grave. La memantina cruza la barrera hematoencefálica, si bien la concentración en el líquido cefalorraquídeo es entre un 20% y un 50% menor de la determinada en plasma, debido a la unión a la albúmina.<sup>25</sup>

### Interacciones farmacológicas

Debido a su mecanismo de acción, la memantina podría potenciar los efectos farmacológicos de la L-dopa, los agonistas dopaminérgicos y fármacos anticolinérgicos. Por el contrario, podría reducir el efecto producido por barbitúricos y neurolepticos. La administración concomitante con agentes antiespasmódicos, como el dantroleno o el baclofeno, puede modificar sus efectos clínicos, por lo que puede ser necesario un ajuste de dosis de ambos fármacos.

Se debe evitar el uso junto con otros antagonistas NMDA como amantadina, ketamina, bupidina y dextrometorfano, por el mayor riesgo de psicosis farmacotóxica. Los niveles plasmáticos de memantina pueden aumentar si se utilizan otros fármacos que comparten el mismo sistema de transporte catiónico renal (cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina).

### Efectos adversos

Los ensayos clínicos muestran que la gravedad de los efectos adversos es leve a moderada, presentando una incidencia global similar en el grupo tratado con memantina y en el grupo placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que aparecieron predominantemente en el grupo tratado con memantina fueron alucinaciones, mareo, agitación, dolor de cabeza y fatiga. Otros síntomas menos frecuentes fueron ansiedad, vómitos, cistitis y aumento de la sudoración.

Una revisión reciente, basada en los datos de cinco ensayos clínicos multicéntricos, demostró que la memantina, en comparación con placebo, no tiene efectos adversos sobre los signos vitales ni los parámetros de laboratorio relevantes, en estudios a corto y largo plazo.<sup>26</sup>

### Mecanismo de acción de la memantina

Estudios electrofisiológicos apoyan la hipótesis de que la memantina modula la neurotransmisión glutamatérgica permitiendo la activación fisiológica de los receptores NMDA durante la formación de la PLP, mientras bloquea su activación patológica en la EA. Ello es debido a que la memantina y el  $Mg^{+2}$  bloquean el canal NMDA en el mismo punto, comportándose como ligandos mutuamente excluyentes;<sup>27</sup> no obstante, dado que la cinética del bloqueo depende de voltaje de la memantina se sitúa entre la del  $Mg^{+2}$  y los clásicos antagonistas glutamatérgicos, la memantina no abandona el canal en situación de activación

patológica. Por ello la memantina bloquea la activación tónica patológica de los receptores NMDA producida por concentraciones  $\mu M$  de glutamato y por la mínima despolarización de membrana propia de procesos neurodegenerativos crónicos. Sin embargo, la memantina abandona rápidamente el receptor tras la liberación sináptica de concentraciones mM de glutamato, lo que permite su activación fisiológica, generando una marcada despolarización transitoria de membrana, favoreciendo la PLP y la plasticidad sináptica.<sup>28</sup>

En resumen, en pacientes con EA que presentan activación tónica del receptor NMDA, la memantina puede restablecer la activación fisiológica del receptor, permitiendo la generación de la PLP y los procesos de plasticidad sináptica. Asimismo, el bloqueo no competitivo del canal NMDA disminuye la entrada de  $Ca^{+2}$  y podría tener un papel neuroprotector.

### Estudios preclínicos

#### Estudios in vitro

En la EA, una de las posibles consecuencias atribuible a las alteraciones moleculares es un descenso del bloqueo por el ion  $Mg^{+2}$  del receptor NMDA, lo cual aumenta su activación, por lo que la memantina puede, según estudios *in vitro*, revertir este defecto. Berger y col., en un estudio realizado con autorradiografía en el hipocampo humano, demostraron que la memantina podía inhibir la unión de un antagonista NMDA no competitivo, el MK-801.<sup>29</sup> Asimismo, los estudios de cortes de hipocampo de rata evidencian que una reducción en la concentración de  $Mg^{+2}$  genera alteraciones funcionales graves, que incluyen alteración completa de la plasticidad sináptica y la PLP, y que en concentraciones terapéuticas relevantes la memantina es capaz de revertir estos déficit.<sup>30</sup> Ello apoya la premisa de que el antagonismo del glutamato endógeno a nivel de los receptores NMDA límbicos, en una situación de activación tónica, puede ser el mecanismo molecular por el cual la memantina, en concentraciones terapéuticas, es beneficiosa en los síndromes con demencia.

A su vez, diversos estudios demostraron que la memantina puede proteger contra los efectos tóxicos de los agonistas del receptor NMDA en cultivos celulares, lo que apoya su papel neuroprotector. Pellegrini y Lipton demostraron, en cultivos celulares, que 12  $\mu M$  de memantina evitaban la muerte de células ganglionares retinianas de ratas recién nacidas cuando se administraba hasta 4 horas después del inicio de un proceso de neurotoxicidad mediado por receptores NMDA.<sup>31</sup>

Estudios recientes demostraron la participación de la memantina en mecanismos moleculares íntimamente relacionados con la patogenia de la EA, como el acúmulo de beta-amiloides y la hiperfosforilación de la proteína tau. Lahiri y col.<sup>32,33</sup> demostraron, en cultivos celulares, que la memantina en dosis no tóxicas disminuye los niveles secretados de beta-amiloides sin alterar los niveles celulares de APP, sugiriendo que la memantina puede potencialmente inhibir la vía amiloidogénica. Además, la memantina puede restablecer la actividad de las fosfatasa y cinasas de la proteína tau y el desequilibrio de fosforilación/desfosforilación presente en los procesos neurodegenerativos.<sup>34,35</sup>

#### Estudios in vivo

Los estudios *in vivo* también han contribuido a la demostración de las propiedades neuroprotectoras de la memantina, al comprobar que la infusión de dosis bajas de memantina puede prevenir la pérdida de neuronas colinérgicas. Wenk y col.<sup>36</sup> estudiaron el efecto neuroprotector de la memantina sobre las neuronas colinérgicas del *nucleus basalis* de Meynert, y demostraron que la infusión continua de memantina intraperitoneal produce protección dependiente de la dosis en el modelo de rata lesionada con NMDA. Miguel-Hidalgo y col.<sup>37</sup> mostraron en ratas que la memantina podía proteger contra la neurotoxicidad y la alteración del aprendizaje inducido por beta-amiloides. Encontraron una reducción significativa en la cantidad de degeneración neuronal y núcleos picnóticos en las neuronas del hipocampo de los animales tratados con memantina. Asimismo, en un estudio reciente demostraron propiedades antiapoptóticas de la memantina.<sup>38</sup>

Otros estudios en animales valoraron los efectos cognitivos en diferentes modelos animales. En este sentido, el tratamiento crónico con memantina en dosis terapéuticas relevantes

incrementó el mantenimiento de la PLP en ratas de mediana edad, mostró una tendencia a mejorar la memoria de retención en la prueba del laberinto de Morris<sup>39</sup> y mejoró la cognición en un ratón transgénico que coexpresaba mutaciones en el gen de la presenilina y la APP.<sup>40,41</sup>

En resumen, los estudios básicos, tanto *in vitro* como *in vivo*, proporcionaron evidencia de que la memantina en concentraciones terapéuticas relevantes puede proteger contra la degeneración neuronal inducida por las proteínas beta-amiloide y tau, así como aumentar la duración del fenómeno de plasticidad sináptica mejorando la capacidad cognitiva del animal transgénico.

## Ensayos clínicos

### Eficacia terapéutica en la EA

Los ensayos clínicos con memantina comenzaron a realizarse durante la última década en países del norte de Europa<sup>42,43</sup> y demuestran, junto a los realizados recientemente, que la memantina es capaz de reducir el deterioro global del paciente y ofrecer beneficios cognitivos y funcionales.<sup>44-50</sup> Los ensayos iniciales realizados por Görtelmeyer y Erbler<sup>42</sup> y por Pantev y col.<sup>43</sup> demostraron eficacia estadística y clínica con rápida mejoría de los síntomas cognitivos y de las AVD. Winbland y col. realizaron un estudio a doble ciego aleatorizado con 10 mg/día de memantina en comparación con placebo en 166 pacientes con demencia avanzada. La demencia se definió sobre la base de criterios DSM-III-R y la variable de eficacia primaria se determinó con la escala de cambio global denominada *Clinical Global Impression of Change* (CGI-C) y las puntuaciones del apartado "dependencia del cuidador" de la escala de comportamiento *Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients* (BGP). Se definió un subgrupo prospectivo de EA (49% de la población) sobre la base de la puntuación obtenida en la escala modificada de isquemia de Hachinsky (puntuación total menor de 5). El tratamiento con memantina fue seguro y bien tolerado, y en la semana 12 el análisis de eficacia primaria del grupo con "intención de tratar" mostró una respuesta positiva en la CGI-C en 73% del grupo tratado con memantina versus 45% del grupo placebo (Wilcoxon estratificado  $p < 0.001$ ) con independencia de la etiología de la demencia. Los resultados del subapartado de la BGP mostraron mejoría de 3.1 puntos en el grupo de memantina y de 1.1 en el placebo ( $p = 0.016$ ).<sup>44</sup> Los resultados de este estudio demuestran que la memantina produce una mejoría funcional y reduce la dependencia en pacientes afectados de demencia.

Si bien estos estudios iniciales fueron de gran utilidad, aún presentaban un escaso número de pacientes, corta duración y no utilizaban criterios diagnósticos de investigación para la EA y demencia vascular. Más recientemente, Reisberg y col.<sup>45</sup> realizaron un ensayo multicéntrico de 28 semanas, a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de brazos paralelos para determinar la eficacia de la memantina en pacientes con EA moderada y grave. Los criterios de inclusión de los pacientes fueron: diagnóstico de EA con criterios NINCDS-ADRDA, GDS estadio 5 o 6, escala *Functional Assessment Stage* (FAST) mayor o igual a 6a y una puntuación del MMSE entre 3 y 14. Los pacientes fueron aleatorizados a memantina, 20 mg/día ( $n = 126$ ), o placebo ( $n = 126$ ). La variable de eficacia primaria fue la escala *Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input* (CIBIC-Plus) y la *Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory* modificada para demencia grave (ADCS-ADLgr). Los parámetros de eficacia secundarios incluyeron la escala *Severe Impairment Battery* (SIB) y otras medidas de cognición, función y conducta. Los pacientes que recibieron memantina tuvieron mejor evolución que los que recibieron placebo ( $p < 0.05$ ) en ambas variables de eficacia primaria: el CIBIC-Plus y la ADCS-ADLgr y en las variables de eficacia secundarias ( $p < 0.01$ ). El tratamiento con memantina fue seguro y bien tolerado, demostrándose que la memantina mejora las variables de eficacia cognitiva, funcional y global en pacientes con EA moderada grave. Un subestudio de este ensayo analizó la independencia y autonomía de los pacientes incluidos, y concluyó que aquellos tratados con memantina tenían tres veces más probabilidades de mantener su autonomía, lo cual reduce costos y sobrecarga.<sup>46</sup> El mismo grupo de investigadores realizó el estudio de extensión de 24 semanas realizado en 175 pacientes que completaron el doble ciego. Los pacien-

tes que cambiaron de placebo a memantina mejoraron respecto del porcentaje de empeoramiento proyectado. Estos resultados en conjunto favorecen el uso a largo plazo de la memantina en el tratamiento de pacientes con EA moderada a grave.<sup>47</sup>

Pomara y col.<sup>48</sup> efectuaron un ensayo multicéntrico de 28 semanas, a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos para determinar la eficacia de la memantina en pacientes con EA leve a moderada. Se incluyeron 403 pacientes afectados de EA (criterios NINDS-ADRDA) leve o moderada (MMSE de 10 a 22). Los pacientes tratados con memantina tuvieron resultados significativamente mejores en la escala cognitiva *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale* (ADAS-cog), en la CIBIC-plus y en la *Neuro-Psychiatry Inventory* (NPI), si bien la funcionalidad detectada con la ADCS-ADL fue similar. Estos resultados sugieren que la memantina también es un fármaco útil al inicio de la enfermedad, por lo que la autorización de esta indicación fue presentada a la FDA. Las consecuencias metabólicas del tratamiento temprano también han sido estudiadas con PET. Los resultados de este estudio sugieren que la memantina puede revertir la disfunción metabólica asociada a la EA leve no tratada.<sup>49</sup>

En resumen, la memantina parece producir beneficios cognitivos y funcionales en todos los estadios de la EA, y es asimismo un fármaco seguro y bien tolerado.<sup>50</sup>

### Eficacia terapéutica en la demencia vascular

Sobre la base de una hipótesis farmacológica previamente publicada,<sup>51</sup> la eficacia y la tolerabilidad de la memantina también se estudiaron en pacientes con demencia vascular (VaD). En 54 centros del Reino Unido, Wilcock y col.<sup>52</sup> realizaron un ensayo de 28 semanas a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de memantina (20 mg diarios) versus placebo. Los parámetros de eficacia primaria fueron la escala cognitiva ADAS-cog y la CGI-C. Fueron aleatorizados 579 pacientes con puntuación en el MMSE entre 10 y 22. La memantina fue bien tolerada, si bien sólo pudo demostrar eficacia sobre la cognición.

Un ensayo de diseño similar realizado por Orgogozo y col. en Francia<sup>53</sup> también demostró mejoría significativa en la escala cognitiva (ADAS-cog). Entre los parámetros de eficacia secundaria que se analizaron, el MMSE mejoró significativamente con memantina en comparación con el deterioro observado en el grupo placebo ( $p = 0.003$ ). La subescala "función intelectual" de la *Gottfries-Brane-Steen Scale* y la dimensión "alteración del comportamiento" de la *Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients* también mostraron diferencias a favor de la memantina ( $p = 0.04$  y  $p = 0.07$ , respectivamente). La memantina se toleró bien, con una frecuencia de efectos adversos similar a la del placebo.

En resumen, ambos ensayos muestran que la memantina se tolera bien, presenta eficacia en la mejoría de síntomas cognitivos, sin diferencias significativas en la impresión clínica global. Asimismo, análisis prospectivos de subgrupos definidos al inicio realizados en ambos ensayos, demostraron que el mayor beneficio lo presenta el subgrupo con enfermedad avanzada (MMSE al inicio  $< 15$ ).<sup>54</sup>

### Eficacia del tratamiento combinado con inhibidores de la acetilcolinesterasa

Dado que muchos pacientes están en tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACH) en la fase leve de la enfermedad, la posibilidad de combinar estos tratamientos con la memantina al llegar a las fases moderada y avanzada presenta un evidente interés. Por ello, Periclou y col. realizaron un estudio farmacocinético de memantina y donepecilo en adultos jóvenes sanos. La administración de dosis únicas de memantina con múltiples dosis de donepecilo fue bien tolerada sin evidencia de interacción farmacocinética.<sup>55</sup>

Los resultados de un ensayo clínico con tratamiento combinado han sido recientemente publicados.<sup>56</sup> Este estudio presentaba diseño a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos con un período de cribaje de 1 a 2 semanas de simple ciego seguido de un período de tratamiento de 24 semanas a doble ciego. Los pacientes con EA probable (criterios NINCDS-ADRDA) se hallaban en monoterapia estable con donepecilo y un MMSE entre 5 y 14. Fueron aleatorizados 404

pacientes a 20 mg de memantina o placebo en 37 centros. Los pacientes tratados con memantina/donepencil mostraron superioridad estadísticamente significativa en la realización de las pruebas cognitivas, medidas con el SIB, en las escalas funcionales (ADCS-ADLgra y la subescala "dependencia del cuidador" de la BGP) y en la mejoría global (CIBIC-Plus) en comparación con el grupo donepencil/placebo. Además, la terapia combinada generó mejoría en la ejecución cognitiva, mientras que el tratamiento IACH solo se asoció a una declinación continua. La terapia combinada fue segura y bien tolerada. Estos resultados

demuestran que la combinación de un antagonista del receptor NMDA y un IACH en pacientes con EA grave es beneficiosa y superior al tratamiento solo con IACH.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com) bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor.

## Bacterioterapia con lactobacilos probióticos para la prevención de infecciones urogenitales

### *Bacteriotherapy with probiotic lactobacilli for the prevention of urogenital infections*

Centro de Referencia para Lactobacilos (CERELA-CONICET), San Miguel de Tucumán, Argentina



María Elena Nader-Macías, Columnista Experta de SIIC  
Doctora en Bioquímica, Vicedirectora del Centro de Referencia para Lactobacilos (CERELA-CONICET), San Miguel de Tucumán, Argentina  
Página de la autora: [www.siicsalud.com/dato/dat046/06109005a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/06109005a.htm)



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: [www.siicsalud.com/des/des046/06109005.htm](http://www.siicsalud.com/des/des046/06109005.htm)

#### Abstract

*Lactobacilli are the predominant microorganisms in the gastrointestinal and urogenital tracts of human beings and homeothermic animals. They are also used for the elaboration of different fermented foods being categorized as GRAS (generally regarded as safe). Even though they are included into different vaginal products in the pharmaceutical market, there are a small amount of evidences of their effectivity in the prevention of urogenital infections. Our research group has isolated human vaginal lactobacilli, selecting those with beneficial or probiotic properties. The technological characteristics to obtain the higher number of viable (biomass) microorganisms and the conditions for the optimal production of antagonistic substances against pathogenic microorganisms (organic acid, hydrogen peroxide, bacteriocins) were determined. In experimental animals (inbred female BALB/c mice) we demonstrated that the intraurethral administration of lactobacilli does not produce adverse effects or structural or ultra structural modifications in the urogenital tract, effectively preventing urinary tract infections. The complementation of these results with human assays is necessary to demonstrate effectively the intravaginal administration of selected probiotic lactobacilli on the recolonization of urogenital microbiota, the prevention or therapy of different clinical syndromes and their effect on pregnant women, etc, that will allow bacteriotherapy with lactobacilli as a valid alternative to other drugs therapies.*

**Key words:** lactobacilli, prevention, urinary tract infections, probiotic

La terapia con probióticos se emplea cada vez con mayor frecuencia para la prevención y terapéutica de diversas infecciones y síndromes clínicos que afectan principalmente el tracto gastrointestinal. El término probióticos implica la administración

Recepción: 2/6/2005 - Aprobación: 6/2/2006

Enviar correspondencia a: Dra. María Elena Nader-Macías. Chacabuco 145. 4000, San Miguel de Tucumán, Argentina.

**Patrocinio:** Los resultados presentados en este trabajo han dado lugar a las tesis doctorales de los siguientes profesionales: Dra. Clara Silva de Ruiz, Dra. Virginia Ocaña y Dra. Silvina Juárez Tomas. Los proyectos de investigación cuyos resultados se vuelcan en el presente trabajo han sido financiados por subsidios de CONICET. Las cepas probióticas seleccionadas se licenciaron a la empresa italiana Anidral, del grupo Mollin-Ace-Probiolical, para su obtención en gran escala y comercialización mundial.

#### Resumen

Los lactobacilos son los microorganismos predominantes en el tracto gastrointestinal y urogenital del hombre y animales homeotérmicos. También se emplean en la elaboración de diferentes alimentos, lo que los categoriza como GRAS (*generally regarded as safe*). Si bien están disponibles en productos vaginales en el mercado farmacéutico, hay escasas evidencias de su efectividad para la prevención de infecciones urogenitales. Nuestro grupo de trabajo ha aislado lactobacilos vaginales humanos, seleccionando aquellos con propiedades benéficas o probióticas. Se han estudiado las características tecnológicas para obtener el mayor número de microorganismos vivos (biomasa) y las condiciones para la producción óptima de sustancias antagonistas frente a patógenos urogenitales (ácidos orgánicos, peróxido de hidrógeno, bacteriocinas). Se ha demostrado en animales de experimentación (ratones BALB/c hembra endocriados) que la administración intrauretral de lactobacilos no produce efectos adversos ni modificaciones estructurales o ultraestructurales, previniendo efectivamente las infecciones urinarias. Es necesaria la complementación de estos resultados con estudios en pacientes para demostrar la efectividad de la administración intravaginal de los lactobacilos probióticos seleccionados en la recolonización de la microbiota urogenital, la prevención o terapia de los diferentes síndromes y cuadros clínicos que afectan al tracto, su efecto sobre mujeres embarazadas, etc., que permitan proponer la bacterioterapia con lactobacilos como alternativa válida a la terapia con otras drogas.

Palabras clave: lactobacilos, prevención, infecciones urogenitales, probióticos

de microorganismos vivos en número suficiente para ejercer un efecto fisiológico benéfico en el huésped, definición consensuada en la reunión de expertos de ISAPP.<sup>1</sup> En los últimos años se vio una verdadera explosión de publicaciones en esta área puntual de investigación, como metaanálisis y revisiones que sintetizan el efecto benéfico de los probióticos en las diarreas asociadas a antibióticos,<sup>2</sup> del viajero y por rotavirus,<sup>3</sup> y resultados positivos pero no definitivos sobre la administración de probióticos para la enfermedad de Crohn<sup>4</sup> o en alergias atópicas.<sup>5</sup>

Al mismo tiempo, en el mercado alimentario se incrementó la disponibilidad de una muy extensa gama y variedad de productos probióticos y alimentos funcionales. Si bien el concepto de reconstitución de la microbiota indígena se estudió en profundi-



**Tabla 1.** Lactobacilos vaginales seleccionados por sus características probióticas.

Microorganismo	CRL	Característica probiótica
<i>L. acidophilus</i>	1266	Productor de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
<i>L. paracasei</i> ss. <i>paracasei</i>	1289	Productor de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
<i>L. johnsonii</i>	1294	Autoagregante y coagregante
<i>L. salivarius</i> ss <i>salivarius</i>	1328	Productor de bacteriocina
<i>L. gasserii</i>	1259	Productor de ácido láctico

dad, y se demostró su efectividad en el tracto gastrointestinal,<sup>6-8</sup> este concepto se traslada al restablecimiento del equilibrio ecológico del tracto urogenital para participar así en la prevención de infecciones. Las infecciones que afectan este tracto incluyen aquellas de transmisión sexual (sífilis, gonorrea, HIV, etc.) como las que se producen como consecuencia del ascenso de la microflora perineal, influidas tanto por factores exógenos (tratamientos hormonales, antibioterapias, inmunosupresores) como endógenos (embarazo, menarca, inmunodeficiencias primarias). La incidencia de cada una de ellos es significativa porque producen desde esterilidad hasta distintos efectos sobre la salud, tanto de la mujer embarazada como del feto. Asimismo, es cada vez mayor el número de mujeres que sufren infecciones del tracto urinario (ITU) a lo largo de su vida, o bien en la etapa prepuberal o posmenopáusica.

Sobre la base de los antecedentes descritos, nuestro grupo comenzó a investigar sobre la posibilidad de emplear la bacterioterapia con BAL para la prevención y tratamiento de infecciones urogenitales. Debido a que existe una especificidad de huésped en muchos de los componentes de la microbiota indígena,<sup>9</sup> nos dedicamos a aislar y seleccionar lactobacilos vaginales de origen humano que pudieran ser empleados para la prevención de infecciones urogenitales como una alternativa válida para el empleo de antibióticos, antimicóticos y/o antiparasitarios, que producen efectos adversos y depleción de la microbiota indígena con las consecuencias concomitantes. Una vez aislados los lactobacilos de vagina de mujeres de nuestro medio realizamos el relevamiento de sus propiedades benéficas o probióticas que permitieran su empleo como reconstituyentes de la microbiota indígena y prevención de infecciones.<sup>10</sup> Se seleccionaron aquellos microorganismos con una superficie hidrofóbica que les permitiera una mejor adherencia a la membrana de las células epiteliales, o bien a la capa de glicoproteínas mucosas que las recubre, que varía según el estadio del ciclo hormonal. Luego, se seleccionaron los lactobacilos que pudieran producir grandes cantidades de sustancias antagonicas frente a patógenos urogenitales: ácidos orgánicos (por ej. ácido láctico), peróxido de hidrógeno o bacteriocinas.<sup>11-14</sup> La capacidad de producir peróxido de hidrógeno se empleó como característica determinante de selección, en base a algunos trabajos publicados en los que se demuestra que pacientes normales tienen prevalencia de lactobacilos H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> en vagina, mientras que esta población está deplecionada o disminuida en pacientes con síndromes infecciosos.<sup>15-17</sup> La propiedad de producir bacteriocinas en lactobacilos vaginales no fue publicada previamente, por lo que la descripción de *Lactobacillus salivarius*, productor de una bacteriocina termoestable que inhibe varios patógenos genitales<sup>13</sup> fue uno de los hallazgos más interesantes de nuestro grupo.

Debido a que todo producto a ser aplicado en seres humanos debe ser probado en animales de experimentación, se trabajó en la implementación de un modelo experimental murino para estudiar la capacidad de colonización de lactobacilos al ser inoculados intrauretralmente. Así, determinamos que en ratones hembra adultas (cepa BALB/c) de dos meses de edad, la dosis óptima debía ser de alrededor de 10<sup>7</sup> células viables durante tres días para colonizar el tracto urinario, los que permanecían en el tracto hasta el día 7 posinoculación.<sup>18-20</sup> Debían ser reinoculadas para lograr un tiempo más largo de colonización. Demostramos que no producen efectos adversos o colaterales en ninguno de los órganos del tracto urinario, ni modificaciones estructurales o ultraestructurales.<sup>21</sup> Son capaces de prevenir la infección por *Escherichia coli* uropatógeno, en mayor grado si son aplicados preventivamente que terapéuticamente.<sup>22</sup> Y si se administran junto con antibióticos<sup>22</sup> o con hormonas<sup>23</sup> la respuesta frente al patógeno es más intensa, ya que *E. coli* desaparece del tracto

más rápidamente y sin producir un efecto tan agresivo en el huésped. Por otra parte, la administración intravaginal de lactobacilos no produce modificaciones histológicas al ser administrados en el modelo experimental murino.<sup>24</sup>

El disponer de una serie de lactobacilos probióticos o benéficos implica además el estudio de sus propiedades tecnológicas para su inclusión en un producto de aplicación vaginal. Un producto efectivo para recolonizar el tracto vaginal, de aplicación local, debe contener microorganismos vivos en número no inferior a 10<sup>7</sup> bacterias, lo que implica obtener una gran cantidad de biomasa microbiana. Para ello se evaluaron los medios de cultivo y condiciones físico-químicas óptimas que permitieran un mayor rendimiento microbiano,<sup>25</sup> como la liofilización en presencia de diferentes componentes y excipientes de productos farmacéuticos,<sup>26-28</sup> para lograr una vida de estante extendida del producto. Por otra parte, se evaluaron las condiciones óptimas de producción de sustancias antagonicas para diseñar productos combinados conteniendo al mismo tiempo bacterias vivas y sustancias inhibitorias de patógenos.<sup>29-32</sup> Así, se determinó que las condiciones óptimas de producción de bacteriocina de *L. salivarius* son similares a las condiciones de crecimiento.<sup>30</sup> Mientras que las condiciones óptimas de producción de peróxido de hidrógeno y de autoagregación son diferentes de las de crecimiento, ya que el metabolito oxidante se produce en mayores concentraciones en agitación, situación en la que inhibe más efectivamente *S. aureus*, microorganismo responsable del síndrome del shock tóxico en usuarias de tampones.<sup>31,32</sup> Las concentraciones e isómeros de ácido láctico producido por los lactobacilos son diferentes según las condiciones de crecimiento, como la capacidad de autoaglutinar.<sup>32</sup>

Los resultados de nuestro grupo permitieron la selección de lactobacilos probióticos (resumidos en la tabla 1) con características benéficas que incluyen: capacidad de adherencia a epitelios y mucosas, producción de ácido láctico, peróxido de hidrógeno, bacteriocinas, autoagregación, y sin producir efectos adversos en el modelo animal murino. Estos microorganismos podrán ser incluidos en un producto farmacéutico de aplicación local para la prevención de infecciones urogenitales.

La aplicación clínica de estos productos y su efectividad recién se encuentran en su etapa inicial, con escasas publicaciones en el tema. Si bien este tipo de productos están disponibles en el mercado farmacéutico mundial, no se publicaron las características de los microorganismos ni los efectos beneficiosos o perjudiciales en el huésped, con algunas escasas excepciones. El grupo de Reid y col., en Canadá, demostró la efectividad y las propiedades de *L. fermentum* y *L. rhamnosus* en la prevención de las infecciones urinarias y en vaginosis bacterianas.<sup>33-36</sup> Otros investigadores están estudiando y realizando ensayos clínicos para evaluar la efectividad de diferentes microorganismos ante la vaginosis bacteriana.<sup>37-47</sup>

Los pocos ensayos clínicos publicados dan idea de la promisoría efectividad de la prevención y tratamiento de algunos síndromes específicos por cepas específicas de lactobacilos, lo que sería óptimo para evitar las terapias antimicrobianas con sus concomitantes efectos adversos sobre la salud del huésped.

Las posibilidades de investigación en esta área puntual son amplísimas, básicamente por la característica GRAS de los lactobacilos, lo que permite en teoría su administración sin que sean sujeto de control de determinadas agencias. Pero es necesario profundizar en el conocimiento de los efectos de la administración prolongada de lactobacilos en el tracto urogenital, si es que producen algún tipo de efecto adverso, si tienen algún efecto sobre los parámetros de alta calidad de vida que se emplean como marcadores poblacionales, cuál es el efecto que producen en la mujer embarazada, en qué momento hay que administrarlos, cuáles son la dosis y el tiempo óptimos de administración, etc.

La autora no manifiesta "conflictos de interés".



Más información en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com) bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor.

# Estabilidad de la insulina después de la apertura del frasco-ampolla

## *The stability of insulin after a vial is started*

Albert Einstein College of Medicine, Nueva York, EE.UU.



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC. En Internet: [www.siicsalud.com/des/des047/06208007.htm](http://www.siicsalud.com/des/des047/06208007.htm)



**Martin Grajower**, Columnista Experto de SIIC  
Assistant Professor, Department of Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Nueva York, EE.UU.  
Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/dat047/06208007a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06208007a.htm)

### Abstract

*Insulin vials and cartridges all come with an expiration date, which refers to the stability of the unopened bottle of insulin when properly stored (usually refrigerated). Much less well known is the fact that once the vial or cartridge is started, there is a new and much shorter duration of stability of the insulin. This duration of stability is variable from manufacturer to manufacturer and from insulin to insulin. The potency of the insulin can vary significantly after this period of stability has expired. Many physicians, pharmacists, and patients are unaware of this shortened stability, which can result in unexplained hyper or hypoglycemia. This article reviews the available information and highlights areas still in need of clarification.*

**Key words:** insulin, diabetes, storage, stability

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/des/des047/06208007i.htm](http://www.siicsalud.com/des/des047/06208007i.htm)

Los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 tratados con insulina están expuestos a variaciones inexplicables en sus niveles de glucemia, las cuales pueden oscilar desde valores extremadamente bajos hasta persistentemente elevados. En un artículo publicado hace dos años,<sup>1</sup> planteé la hipótesis de cuánto podía utilizarse un frasco-ampolla de insulina una vez abierto, haciendo hincapié en la probabilidad de que la insulina pierda su potencia luego de un tiempo y, por lo tanto, sea la causa de dichas variaciones "inexplicables" de la glucemia. En ese artículo remarqué el hecho de que la información proveniente de muchos sitios de Internet de fabricantes y farmacias era contradictoria. Las respuestas de tres fabricantes, publicadas en el artículo, eran aún mucho más contradictorias. Posteriormente, otro artículo mostró que la información disponible en Europa era distinta de la de los Estados Unidos, lo que agregó más confusión al tema.<sup>2</sup> Por otra parte, una carta del Dr. Mark Molitch en respuesta a mi artículo planteó el interrogante de si las recomendaciones existentes, si bien contradictorias y poco claras, servían más para mejorar los balances de los fabricantes de insulina que la atención de los pacientes diabéticos.<sup>3</sup>

He hecho una práctica rutinaria el recordar a mis pacientes que, una vez abierto el envase de insulina, éste debe descartarse transcurrido un mes. Un paciente se quejó de que su farmacéutico había rehusado administrarle un nuevo envase por mes, debido a que —con la dosis indicada de insulina— el frasco sería útil por 3 meses. Esto me motivó, en junio de 2004, a contactar a tres farmacéuticos —de tres farmacias distintas— con los cuales había tratado en los últimos 20 años. A cada uno de ellos le pregunté:

"Si un paciente le entrega una receta de insulina con instrucciones para que el paciente tome 10 unidades por día y la prescripción para suministrársela durante tres meses, ¿cuántos frascos-ampolla de insulina le vendería usted?"

Recepción 1/7/2005 - Aprobación: 14/2/2006

Enviar correspondencia a: Martin Grajower. 3736 Henry Hudson Parkway. Bronx, NY 10463, EE.UU.

### Resumen

Los frascos-ampollas y los cartuchos de insulina traen la fecha de vencimiento, la cual se relaciona con la estabilidad de dichos envases cuando *no* están abiertos y se encuentran almacenados apropiadamente (generalmente refrigerados). Menos conocido es el hecho de que, una vez que los frascos-ampollas o cartuchos se abren, la duración de la estabilidad de la insulina es *mucho más corta*. Esta duración varía de fabricante en fabricante y de una insulina a otra. La potencia de esta hormona puede variar significativamente luego de haber expirado el período de estabilidad. Muchos médicos, farmacéuticos y pacientes no están al tanto del acortamiento de la estabilidad, la que puede causar hiperglucemia o hipoglucemia sin causa aparente. En este artículo se repasa la información disponible en la actualidad y destaca aquellos aspectos que todavía precisan ser clarificados.

**Palabras clave:** insulina, diabetes, almacenamiento, estabilidad

Los tres farmacéuticos hicieron un cálculo rápido y contestaron *un* frasco-ampolla. Entonces les pregunté nuevamente:

"Si el paciente les dice que su doctor le ha recomendado que debía comenzar un frasco nuevo cada mes y, por lo tanto, le solicita a usted tres frascos-ampolla, ¿qué haría en este caso?"

Los tres respondieron que nunca habían oído tal recomendación. Sin embargo, contestaron uniformemente que el hecho de administrar un nuevo envase cada mes podría ser preocupante en virtud de las auditorías de las compañías de seguros, a las cuales les deberían justificar el haber administrado tres frascos-ampolla cuando la dosis del paciente sólo hubiese requerido una. Ninguno de los farmacéuticos fue capaz de indicarme si las recomendaciones específicas de cualquier compañía de seguros contemplaban el despacho de insulina.

Uno de estos tres farmacéuticos quedó bastante intrigado acerca de mis preguntas, por lo que se ofreció a hacer algunas investigaciones por su cuenta y hacérmelas llegar. Cuando pocos días después me llamó, me comentó: "Humalog<sup>®</sup>, Novolog<sup>®</sup> y Lantus<sup>®</sup> pueden utilizarse solamente durante 28 días una vez abierto el envase; todas las demás, hasta la fecha de vencimiento, *aun abiertas*". Estos datos, en lo que concierne a "las demás insulinas", son contrarios a la respuesta dada por los fabricantes en mi artículo original.

Desafío a cualquiera que lea este artículo, a que contacte a sus farmacias locales y haga las mismas preguntas que hice, podrían escuchar las mismas respuestas. Por otro lado, fue muy interesante el hecho de que, cuando llamé a varias farmacias hospitalarias, la mayoría acordó que, una vez abierto, el frasco-ampolla de insulina no se utilizaba por más de 28 días, para lo cual tenían mecanismos de reaseguro para descartar los envases cuando vencía dicho período.

La información destinada al público tampoco es congruente con las recomendaciones de los fabricantes, como se puntualizó en el artículo original. En el sitio de Internet de la *American Diabetes Association*,<sup>4</sup> en su sección denominada "almacenamiento de la insulina" se establece que los envases abiertos pueden ser utilizados hasta un mes, tanto a temperatura am-

biente como refrigeradas. No existen salvedades respecto de los diferentes tipos de insulinas o comentarios acerca de los cartuchos y sólo una recomendación para almacenarlas durante 2 semanas una vez abiertos. La *Joslin Diabetes Center Beginner's Guide to Diabetes*<sup>5</sup> establece: "Los envases de insulina en uso pueden ser almacenados a temperatura ambiente (59-86 grados Fahrenheit (sic) durante aproximadamente un mes (28-30 días). La fuerza de la insulina puede alterarse transcurrido este lapso". Nuevamente, ningún comentario respecto del descarte de los cartuchos abiertos transcurridos dos semanas.

Me agrada ver que la industria farmacéutica tome la iniciativa para realizar lo siguiente:

1) Ofrecer en los prospectos recomendaciones claras (sustentadas con datos) respecto de la duración de los frascos o cartuchos de insulina una vez abiertos.

2) *Marcar claramente en cada envase o frasco-ampolla de insulina* la recomendación respecto de la duración de su vida útil una vez abiertos y si la refrigeración afecta dicha duración, de la misma manera que exhiben la fecha de vencimiento en el envase cerrado.

3) Elaborar envases con 5 ml de insulina para aprovechar mejor el material de aquellos pacientes que reciben dosis bajas de este fármaco.

Como ejemplo, he observado que en el prospecto de Novo Nordisk para su producto Novolog<sup>®</sup> 70/30, se indica que en el almacenamiento los envases de insulina *no utilizados* deben estar *refrigerados* y los *abiertos a temperatura ambiente*. No hay instrucciones respecto de cuánto tiempo un frasco *abierto* de insulina puede ser almacenado cuando está *refrigerado*.

Uno podría razonablemente asumir que los frascos-ampollas de insulina abiertos pueden ser utilizados hasta la fecha de vencimiento cuando están refrigerados. Esto es precisamente lo contrario a lo estipulado por Novo Nordisk en respuesta a mi artículo, en el cual manifiestan que muchos factores pueden afectar la estabilidad de la insulina cuando los frascos se abren y que "los profesionales de la salud deberían advertir a sus pacientes en cada caso particular respecto del almacenamiento en el largo plazo de los frascos-ampollas de insulina una vez abiertos y refrigerados". ¡Desafío a cualquier médico o farmacéutico a explicar sobre qué bases racionales podrían hacer tales recomendaciones de una manera inteligente!

Lilly no se comporta de mejor manera. Una inspección de los prospectos de todas las insulinas de esta compañía (Humulin L<sup>®</sup>, Humulin R<sup>®</sup>, Humulin 70/30<sup>®</sup>, etc.) muestra que éstos hacen referencia a la estabilidad de la insulina si permanece *no refrigerada*. La consecuencia es que aún abierta, si está refrigerada, la insulina permanece estable hasta la fecha de vencimiento del frasco-ampolla o cartucho. Lo que sigue es una cita textual de uno de estos prospectos: "Almacenamiento: La insulina debe almacenarse en un refrigerador y no en un congelador. Si la refrigeración no es posible, el frasco de insulina en uso debe mantenerse lo más fresco posible (por debajo de 86°F [30°C]) y alejado del calor o la luz. No utilice la insulina si ha sido congelada. No utilice el frasco de insulina luego de la fecha de vencimiento impresa en la etiqueta". Aun así, en la respuesta citada en el artículo original, la compañía afirmaba que la estabilidad de la insulina una vez abierta es variable. Al decir del *Committee for Proprietary Medicine Products*, están entrando en una discusión que va para largo al sugerir que la insulina no debería ser utilizada por un período mayor de 28 días. Esta recomendación se basa en aspectos relacionados con la esterilidad y no con la estabilidad. ¿Es completamente cierto que las insulinas de Lilly son más estables que las de otros fabricantes una vez abiertas? ¿Y por qué nada dicen los prospectos acerca de cuánto tiempo puede ser utilizado un frasco de insulina abierto?

El Dr. Molitch planteó la primera cuestión relevante, en la que la comunidad médica requiere conocer los aspectos relacionados con la estabilidad de la insulina cuando los frascos-ampollas o cartuchos se abren. Una vez que estos aspectos se den a conocer, mi posición es que la *American Diabetes Association* y otros organismos nacionales que están relacionados con el tratamiento de los pacientes diabéticos, como la *American Association of Clinical Endocrinologists*, *The Endocrine Society* y quizás el *American College of Physicians* y la *American Association of Family Practitioners*, promuevan el perfecciona-

miento educativo de médicos, enfermeras, pacientes, farmacéuticos y las aseguradoras de salud en lo que respecta a las pautas establecidas.

Muchos representantes de la industria farmacéutica me explicaron (verbalmente) que, para comercializar la insulina en frascos-ampollas más pequeños, las compañías deberían afrontar un gasto significativo para satisfacer los requisitos gubernamentales. Además, dichas erogaciones se incrementarían en función de la instalación de las plantas de producción destinadas al embalaje de los frascos-ampollas de insulina más pequeños.

En virtud de que, en los Estados Unidos, el número de pacientes diabéticos continúa multiplicándose a tasas increíbles y desconcertantes, podemos anticipar que dichas cifras seguirán en aumento a un ritmo constante y que la cantidad de insulina desperdiciada se incrementará proporcionalmente.

Alguien –las compañías de seguros o los pacientes– pagará por esta insulina desaprovechada. Me pregunto si las compañías aseguradoras no se beneficiarían al financiar parcialmente el gasto relacionado con la manufactura de frascos-ampollas de insulina más pequeños. No debe ser muy difícil para las aseguradoras de salud, en estos tiempos computarizados, calcular cuánta insulina se desperdiciará si todos los pacientes comienzan un nuevo frasco-ampolla cada mes. En este sentido, un esfuerzo coordinado de la *American Diabetes Association* podría convencer a las compañías de seguros para invertir en la provisión de envases de insulina más pequeños ya que obtendrían beneficios al desaprovecharse menos este fármaco.

Con pautas bien claras respecto de la estabilidad de los frascos-ampollas y cartuchos de insulina y con la correcta difusión de esta información, casi todos se beneficiarán. Los pacientes mejorarán su control (tanto al optimizar sus valores de HbA<sub>1c</sub> –ya que no utilizarían insulinas que hayan perdido potencia– como al evitar la hipoglucemia). Los médicos se sentirán gratificados al mejorar el control de sus pacientes con diabetes y evitarán la frustración de no comprender las hiperglucemias o hipoglucemias sin causa aparente, que podrían haber resultado de la utilización de insulinas de potencia variable. Los farmacéuticos estarían haciendo lo correcto por sus pacientes al expender frascos-ampollas más pequeños y de esta manera desperdiciar menos insulina (ni qué decir del beneficio en el largo plazo que se obtendría al evitar las complicaciones diabéticas debido al mejor control). Los únicos "perdedores" potenciales serían los fabricantes de insulina, ya que se venderían menores cantidades de este fármaco al ser éste menos desaprovechado.

He aquí una oportunidad única para los departamentos de relaciones públicas de estas compañías farmacéuticas. ¡Imaginen la oportunidad de dar a conocer el hecho de que la compañía para la que usted trabaja hace lo que hace por el interés de todos y no sólo por el de la empresa! Que la atención del paciente y la reducción de los costos de tratamiento reemplazaron la oportunidad de hacer más dinero. Qué hecho novedoso para la industria farmacéutica.

Espero que este artículo mantenga viva la discusión con respecto a "cuánto tiempo pueden utilizarse los envases de insulina una vez abiertos" y que redunde en los cambios esbozados en las últimas líneas. Desafío a los organismos nacionales e internacionales relacionados con la atención de los pacientes diabéticos a difundir esta información –aun imperfecta– y presionar a la industria farmacéutica para hacer lo correcto. Mientras tanto, deberíamos aconsejar a nuestros pacientes que comiencen un nuevo frasco-ampolla de insulina cada mes y un nuevo cartucho antes, como se ha indicado. Yo recomiendo a mis pacientes apuntar la fecha de apertura en el frasco mismo, como recordatorio para descartar cualquier insulina remanente transcurrido un mes.

El autor manifiesta que "es asesor de Takeda y Aventis Pharmaceuticals".



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com) bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor y artículo completo en inglés (*full text*).

# Importancia de la anticoagulación en pacientes con insuficiencia cardíaca

## Role of anticoagulation therapy in patients with heart failure



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC. En Internet: [www.siicsalud.com/des/des047/06208006a.htm](http://www.siicsalud.com/des/des047/06208006a.htm)

Thrombosis Research Institute, Chelsea and Westminster Hospital NHS, Chelsea, Reino Unido



Ferruccio De Lorenzo, Columnista Experto de SIIC  
Consultant Physician, Thrombosis Research Institute, Chelsea and Westminster Hospital NHS, Chelsea, Reino Unido

Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/dat047/06208006a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06208006a.htm)

### Abstract

*Heart failure represents one of the most prevalent and morbid cardiovascular condition thorough the world. It is thought, that chronic heart failure is associated with the increased incidence of thromboembolic complications, including stroke, pulmonary, coronary and peripheral embolism. However, epidemiological data on this subject is very limited. Important pathophysiological features of heart failure syndrome encompass chronic procoagulant blood state, low-grade inflammation, vessel wall structure and function abnormalities – all changes, predisposing to thromboembolism. The place of anticoagulant therapy in heart failure management, despite long-standing active discussions and debates, remains to be established. In fact, there is a lack of firm evidence to date, suggesting, that oral anticoagulation could be beneficent to heart failure patients, unless they have atrial fibrillation or multiple risk factors of thromboembolism, including previous thrombotic episode. However, emerging data on alternative to oral anticoagulants approaches, including direct thrombin and factor Xa inhibitors, low molecular weight heparins and antiplatelet agents opens new avenues for pharmacological antithrombotic interventions in heart failure and dictates the need to test these promising hypotheses in prospective randomised clinical trials. This paper summarises data on pathobiological background, rationale and existing evidence on thromboembolism treatment and prevention in the setting of heart failure.*

Key words: heart failure, thromboembolism, antithrombotic treatment

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/des/des047/06208006i.htm](http://www.siicsalud.com/des/des047/06208006i.htm)

La insuficiencia cardíaca representa uno de los trastornos cardiovasculares mórbidos más prevalentes en el mundo.<sup>1-13</sup> Se estima que la mortalidad en los casos graves alcanza el 30% al 50% por año.<sup>14-24</sup> En el mundo occidental, la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca es la enfermedad coronaria, la que representa hasta el 60% de los casos.<sup>7-10</sup> La mayoría de los pacientes que sobreviven al infarto de miocardio desarrollan insuficiencia cardíaca o disfunción importante del ventrículo izquierdo en algún momento durante su evolución posterior.<sup>13-17</sup> Además, diversas fuentes de información sugieren con firmeza que la prevalencia de la enfermedad aterosclerótica carotídea, renal y periférica es mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca en comparación con los de la población general.<sup>21-22</sup>

Se piensa que la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) está asociada con el aumento en la incidencia de complicaciones tromboembólicas como accidente cerebrovascular (ACV) y los embolismos pulmonar, coronario y periférico.<sup>25,26</sup> En pacientes con ICC no anticoagulados, se informó que la incidencia clínica de tromboembolismo puede variar desde 0.9 a 42.4 fenóme-

### Resumen

La insuficiencia cardíaca representa uno de los trastornos cardiovasculares mórbidos más prevalentes en el mundo. Se piensa que la insuficiencia cardíaca crónica está asociada con el aumento en la incidencia de complicaciones tromboembólicas como el accidente cerebrovascular y los embolismos pulmonares, coronarios y periféricos. Sin embargo, los datos epidemiológicos sobre este tema son muy limitados. El síndrome de insuficiencia cardíaca comprende importantes características fisiopatológicas como el estado procoagulante crónico, la inflamación de bajo grado, la estructura de la pared vascular y anomalías en el funcionamiento. Todos estos cambios predisponen al tromboembolismo. Aún no se estableció el lugar que ocupa la anticoagulación en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, a pesar de los debates y las discusiones prolongadas. De hecho, hasta la fecha se carece de pruebas que sugieran que la anticoagulación oral sea beneficiosa para los pacientes con insuficiencia cardíaca, a menos que presenten fibrilación auricular o múltiples factores de riesgo de tromboembolismo, como el antecedente de un episodio trombótico. Sin embargo, se dispone de nuevos datos acerca de enfoques alternativos a la anticoagulación oral, como los que incluyen los inhibidores directos de la trombina y del factor Xa, heparinas de bajo peso molecular y agentes antiplaquetarios, que abren nuevos caminos para la intervención farmacológica antiplaquetaria en la insuficiencia cardíaca e imponen la necesidad de probar estas hipótesis promisorias en ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados. Este trabajo resume los datos publicados acerca de las bases teóricas, resultados actuales y la base biopatológica sobre la prevención y el tratamiento del tromboembolismo en el contexto de la insuficiencia cardíaca.

**Palabras clave:** insuficiencia cardíaca, tromboembolismo, tratamiento antitrombótico

nos por cada 100 pacientes por año.<sup>36-38</sup> Los ensayos clínicos grandes (SOLVD, CONSENSUS-1, AIRE, SAVE) aportan cifras más exactas acerca de las complicaciones tromboembólicas asociadas con ICC. Estas cifras indican que la incidencia de fenómenos tromboembólicos en pacientes con insuficiencia cardíaca varía anualmente entre 1.6 a 2.5 casos por cada 100 pacientes.<sup>39-42</sup> La muerte súbita cardíaca –una de las causas más frecuentes de muerte en la ICC– está bien establecida y es resultado de la trombosis aguda de las arterias coronarias o del tromboembolismo sistémico mortal.<sup>43,47</sup>

Los siguientes factores son predisponentes para la trombosis: hipercoagulabilidad de la sangre, incremento de la activación neuroendocrina, daño oxidativo crónico, inflamación de bajo grado, disfunción del endotelio y deterioro del flujo sanguíneo.<sup>48-63</sup>

### Anticoagulación oral con warfarina

Hasta la fecha se carece de pruebas firmes que sugieran que la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K, como la warfarina, sean beneficiosos para los pacientes con insuficiencia cardíaca, a menos que presenten fibrilación auricular o múltiples factores de riesgo de tromboembolismo, como un episodio trombótico previo.<sup>64</sup> La mayoría de los estudios iniciales con warfarina, realizados en pacientes con miocardiopatía dilatada,<sup>37,38,53,55</sup> sugirieron un papel positivo de la terapéutica anticoagulante en la ICC y mostraron que la warfarina disminuyó significativamente la incidencia de fenómenos embólicos en los

Recepción: 22/6/2005 - Aprobación: 27/2/2006

**Participó en la investigación:** Olena Dotsenko, MD, Thrombosis Research Institute.

**Enviar correspondencia a:** Dr. Ferruccio De Lorenzo, Thrombosis Research Institute, Emmanuel Kaye Building, Manresa Road, Chelsea, London SW3 6LR, Reino Unido.



pacientes tratados. Además, los estudios clínicos más grandes fueron más firmes en el establecimiento del papel de la anticoagulación en la prevención primaria del tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) asociada con insuficiencia cardíaca o con disfunción del ventrículo izquierdo.<sup>63,66</sup> Sin embargo, en estudios recientes realizados en pacientes con miocardiopatía isquémica y dilatada, no se observaron beneficios con el tratamiento con warfarina.<sup>57,58,67,68</sup> En particular, el reciente estudio piloto WASH, en el cual el grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca fue sometido a anticoagulación con warfarina por tiempos prolongados, no aportó indicios de que este agente fuese seguro o efectivo<sup>69</sup> en comparación con la aspirina o el placebo. Uno de los trabajos destinados a definir el enfoque óptimo para la terapéutica antitrombótica en el contexto de la insuficiencia cardíaca, WATCH, demostró que cuando los pacientes presentan ritmo sinusal no se observan diferencias entre los regímenes de warfarina contra aspirina y de aspirina contra clopidogrel en sus efectos sobre la mortalidad o el infarto de miocardio.<sup>70</sup>

### Ximelagatran

Recientemente estuvieron disponibles los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados (SPORTIF-III y SPORTIF-IV), que compararon la seguridad y la eficacia de la warfarina y el representante de una nueva clase de anticoagulantes –los inhibidores directos de la trombina–, ximelagatran, en el contexto de FANV.<sup>71,72</sup> El ximelagatran se administró por vía oral a dosis fijas sin control de la coagulación. Los resultados de estos trabajos demostraron que la eficacia de este nuevo agente en la prevención del ACV y de los fenómenos de embolismo sistémico fue comparable a la del tratamiento con warfarina bien controlado en pacientes con FANV y con al menos un factor de riesgo para ACV. Las tasas combinadas de sangrados mayores y menores fueron significativamente más bajas con ximelagatran que con warfarina. Además, en los últimos años surgieron datos sobre su eficacia para la prevención y el tratamiento del tromboembolismo venoso en pacientes traumatológicos (estudios METHRO y EXPRESS).<sup>73</sup> Otro estudio reciente, el ESTEEM, informó una reducción alentadora en los fallecimientos, los fenómenos coronarios recurrentes y ACV con el uso de inhibidor oral en el tiempo posterior a la aparición del infarto de miocardio.<sup>74</sup>

### Agentes antiplaquetarios

La eficacia de la aspirina en la prevención primaria<sup>75</sup> y secundaria de los ataques cardíacos y la muerte de origen cardiovascular en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio está bien establecida.<sup>76-80</sup> En casos con ataques isquémicos transitorios y con fibrilación auricular, la aspirina demostró reducir el riesgo de ACV mortales y no mortales.<sup>73,79</sup> Sin embargo, el tratamiento con aspirina está asociado con un incremento en el riesgo (aunque dicho incremento es menor) de complicaciones hemorrágicas (cerca del 0.4%), en comparación con el placebo.<sup>77,81,82</sup>

Ensayos clínicos aleatorizados recientes confirmaron la eficacia de una “alternativa de la aspirina” (un agente antiplaquetario del grupo tienopiridina –clopidogrel–) en la prevención secundaria de ACV, fenómenos coronarios recurrentes y muerte de origen cardiovascular en diversos grupos de pacientes con presentaciones clínicas diferentes de enfermedad aterosclerótica (enfermedad carotídea, coronaria, renal y periférica).<sup>79</sup>

Por el contrario, hasta el momento no se establecieron los beneficios de otro agente antiplaquetario, el dipiridamol, para la prevención primaria o secundaria. Sin embargo, en un único estudio importante en pacientes con isquemia cerebral se halló que el tratamiento con dipiridamol evitó fenómenos vasculares futuros o adicionales<sup>83</sup> y, según indica el reciente análisis post-hoc del European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2), este agente, administrado solo o en combinación con aspirina, reduce la recurrencia de ACV en pacientes con patología cerebrovascular previa.<sup>84</sup>

Datos surgidos de los ensayos V-eHFT I y II sugieren que la aspirina, el dipiridamol o ambos podrían reducir los fenómenos tromboembólicos en la insuficiencia cardíaca.<sup>85</sup> Además, el análisis retrospectivo del ensayo SAVE indica que la aspirina disminuye el riesgo de ACV en 56%.<sup>42</sup> Más aun, el análisis de este estudio sugiere que la ausencia de la terapéutica con aspirina es un

factor de riesgo independiente para la aparición de ACV nuevos. El efecto protector de la aspirina fue todavía más pronunciado en pacientes con disfunción ventricular izquierda (con fracción de eyección menor del 28%), en donde la reducción del riesgo de ACV alcanzó el 66%.<sup>51</sup> Por otro lado, los ensayos SOLVD hallaron que el tratamiento antiplaquetario no evitó el tromboembolismo en los pacientes con insuficiencia cardíaca.<sup>39</sup>

### Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) e inhibidores del factor Xa

Recomendadas en la actualidad como alternativas a la heparina no fraccionada en los síndromes coronarios agudos,<sup>86,87</sup> las HBPM podrían considerarse hoy como una de las potenciales opciones de tratamiento antitrombótico para pacientes con insuficiencia cardíaca. Diversos ensayos realizados a gran escala y aleatorizados (FRISC, FRISC II, ESSENCE, TIMI IIB) evaluaron diferentes representantes de este grupo farmacológico para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos.<sup>88-94</sup> Además, se demostró recientemente que las HBPM son alternativas razonables a la heparina no fraccionada en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST que recibieron terapia trombolítica específica.<sup>92</sup> Se vio que el tratamiento con HBPM o con heparinoides luego de un ACV agudo disminuye la presencia de trombosis venosa profunda.

El ensayo MEDENOX, de diseño aleatorizado realizado en pacientes inmovilizados y críticos, demostró que la anticoagulación con enoxaparina fue superior a la heparina no fraccionada en cuanto a la mejoría de la supervivencia y a la reducción de la morbilidad en pacientes con trastornos “médicos” diversos y de larga evolución.<sup>96</sup> Al tomarse en conjunto estos resultados con los del informe del *Third American College of Chest Physician* en su Tercera Conferencia sobre el Consenso en Terapéutica Antitrombótica,<sup>97</sup> podrían sugerir que todos los pacientes con ICC podrían beneficiarse con la anticoagulación.

De Lorenzo y col. investigaron los efectos de la HBPM bemparina sódica en una gama amplia de marcadores específicos de trombosis y coagulación.<sup>98</sup> La dosis profiláctica de este agente se comparó con placebo en 100 pacientes internados por deterioro de su insuficiencia cardíaca. Se halló que el tratamiento con esta HBPM provocó un descenso significativo de los niveles de dímero-D, de los complejos trombina-antitrombina, de los fragmentos 1+2 de protrombina y de la actividad del factor VII, y que se asoció con un aumento en las concentraciones plasmáticas de la proteína C, un anticoagulante natural. En otro trabajo, De Lorenzo y col. demostraron un estado hipercoagulable en pacientes con enfermedad cardíaca con disfunción leve del ventrículo izquierdo, al detectar deterioro de la fibrinólisis e incremento de la actividad del fibrinógeno y del factor VII.<sup>99-100</sup> Esta población de pacientes representa un subgrupo de alto riesgo que tendrá la probabilidad de “progresar” hacia la insuficiencia cardíaca manifiesta con un aumento en el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Este subgrupo de casos podría beneficiarse ampliamente con una terapéutica antitrombótica debidamente ajustada.

Los primeros resultados promisorios con el empleo de inhibidores del factor Xa (fondaparinux sódico) surgieron hace poco tiempo, en el contexto del estudio de los síndromes coronarios agudos (estudios PENTUA y PENTALYSE).<sup>101-103</sup> En diversos ensayos grandes, se informó sobre la eficacia y seguridad de este agente para el tratamiento y la prevención de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar agudo (estudios PENTATHLON, PENTAMAKS, EPHEBUS, PENTHIFRA y PENTHIFRA-Plus; proyecto Matisse).<sup>104-106</sup> Si bien se comprobó que es un agente antitrombótico más potente que la heparina estándar y las HBPM, incrementó el número de complicaciones hemorrágicas.<sup>101</sup>

### Conclusiones

Hoy existe una fuerte tendencia que sugiere que la incidencia y la prevalencia de la insuficiencia cardíaca continuarán creciendo a escala mundial. Esta estadística surge en paralelo con la elevada prevalencia de enfermedad aterosclerótica en países occidentales. Existe un riesgo aumentado de fenómenos tromboembólicos (principalmente accidentes cerebrovasculares) en pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque, según lo indi-

can los resultados de los ensayos, la principal causa de muerte de este trastorno, aparte del deterioro progresivo de la función cardíaca, es la muerte súbita. En consecuencia, debería apuntarse tanto a las "porciones" arterial y venosa de la trombosis en el contexto de la insuficiencia cardíaca como a fuentes potenciales de trombosis local y de complicaciones tromboembólicas.

Los datos reunidos hasta la fecha a través de estudios de observación y de ensayos controlados y aleatorizados referentes a la eficacia de la anticoagulación en pacientes con insuficiencia cardíaca que presentan fibrilación auricular señalan de manera decisiva la reducción en la mortalidad y en la morbilidad cardiovascular con el empleo de anticoagulantes en comparación con los controles. Sin embargo, en pacientes con ritmo sinusal los datos disponibles no avalan el empleo rutinario de la anticoagulación.

Cada vez existe mayor consenso en cuanto a que las medidas destinadas a la identificación de pacientes con el riesgo más alto de trombosis puedan ayudar a guiar el tratamiento. En consecuencia, es necesario estudiar cuidadosamente las asociaciones entre los diferentes marcadores de trombosis/

hipercoagulabilidad de la sangre y la gravedad de la insuficiencia cardíaca, la presencia y las características de la enfermedad coronaria, los antecedentes de fenómenos tromboembólicos y del establecimiento de estos marcadores en la predicción del curso futuro de la insuficiencia cardíaca.

Es necesario realizar ensayos clínicos prospectivos con diferentes regímenes antitrombóticos, como warfarina, HBPM y otros anticoagulantes disponibles para tratamientos por períodos cortos y prolongados (inhibidores de la trombina, pentasacáridos como los inhibidores del factor Xa) y de agentes antiplaquetarios (aspirina, clopidogrel) para lograr consensos sobre el lugar que debe ocupar la terapéutica antitrombótica en el manejo clínico de la insuficiencia cardíaca.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)  
bibliografía completa, palabras clave en castellano, *keywords* (inglés), especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor y artículo completo en inglés (*full text*).

## Papel de los anticuerpos en la urticaria autoinmune

### Antibodies role in autoimmune urticaria

National Skin Centre, Singapur, Singapur



Malcolm W. Greaves, Columnista Experto de SIIC  
MD, National Skin Centre, Singapur, Singapur  
Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/dat047/06208008a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06208008a.htm)



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC. En Internet: [www.siicsalud.com/des/des047/06208008.htm](http://www.siicsalud.com/des/des047/06208008.htm)

#### Abstract

*Autoimmune urticaria occurs in patients in whom there are functional autoantibodies directed against FcepsilonR1 and IgE. The antibodies concerned are of subtypes IgG1 and IgG3. It is generally more severe and treatment-resistant. The significance of diagnosing autoimmune urticaria is that patients can be offered an explanation for an otherwise unremitting and puzzling condition. It also opens up the prospect of effective treatment by immunomodulatory treatment in selected patients with autoimmune urticaria. The autologous serum skin test is used as a screening test for autoimmune urticaria. The sensitivity and specificity are about 80% respectively. The diagnosis can be confirmed by demonstrating release of histamine from target basophils or dermal mast cells. Treatment of autoimmune urticaria involves the use of low sedation H1 antihistamines in licensed dosages. Off-label dosages are used if the condition is still poorly controlled. Prednisolone can be used in acute and severe flare-ups. Immunomodulatory treatment with cyclosporin can be considered in recalcitrant cases.*

**Key words:** urticaria, autoimmune, anti-FcepsilonR1 antibody, anti-IgE antibody

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/dato/dat047/06208008i.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06208008i.htm)

#### Introducción

A menudo se reconoce la participación funcional de los autoanticuerpos dirigidos contra epítopos expresados en la cadena alfa del Fc epsilon R1 (FcepsilonR1) o, menos frecuentemen-

#### Resumen

La urticaria autoinmune aparece en pacientes que generan autoanticuerpos funcionales contra el FcepsilonR1 y la IgE. Los anticuerpos involucrados pertenecen al subtipo IgG1 e IgG3. Generalmente es una forma de urticaria más grave y resistente al tratamiento. La importancia de diagnosticar urticaria autoinmune radica en que al hacerlo los enfermos pueden recibir una explicación acerca de una enfermedad desconcertante y que habitualmente no remite. En casos seleccionados de urticaria autoinmune también se abre un espectro de tratamientos eficaces que incluyen terapias inmunomoduladoras. La prueba de suero autólogo se utiliza como estudio de rastreo para esta patología. La sensibilidad y especificidad son cercanas al 80%. El diagnóstico puede confirmarse mediante la demostración de liberación de histamina de basófilos o células cebadas de dermis. El tratamiento de la urticaria autoinmune consiste en la utilización de antihistamínicos H1 con escaso efecto sedante en las dosis recomendadas. Las dosis superiores a las habituales se utilizan en pacientes en quienes la enfermedad se controla escasamente. En casos agudos y durante las exacerbaciones puede administrarse prednisolona. El tratamiento inmunomodulador con ciclosporina puede considerarse en casos refractarios.

**Palabras clave:** urticaria, autoinmune, anticuerpos anti-FcepsilonR1, anticuerpos anti-IgE

te, contra la IgE en un subgrupo de pacientes con urticaria crónica "idiopática".<sup>1-3</sup>

El 28% de 78 pacientes con urticaria crónica tuvieron autoanticuerpos contra FcepsilonR1 y el 9% presentó autoanticuerpos contra la IgE liberadores de histamina.<sup>4</sup> Un estudio reciente en niños con urticaria crónica sugiere una incidencia similar.<sup>5</sup> Los enfermos con urticaria autoinmune generalmente tienen enfermedad más grave y resistente al tratamiento; si bien los antihistamínicos H1 tienen un papel importante en la terapia, es común que se requieran dosis más altas que las recomenda-

Recepción: 1/7/2005 - Aprobación: 28/1/2006

**Participó en la investigación:** Kian Teo Tan, MB MRCP, National Skin Centre, Singapur.

**Enviar correspondencia a:** Malcolm Greaves, National Skin Centre, 1, Mandalay Rd, Singapore 308205, Singapur.



Figura 1

das o terapias inmunomoduladoras en casos seleccionados.

Este punto ha sido tema de revisiones más amplias.<sup>6,7</sup> Sin embargo, aún quedan varios aspectos por resolver y problemas que plantean desafíos en relación con la patogenia, diagnóstico y tratamiento de la urticaria autoinmune; los más importantes se discutirán brevemente a continuación.

### ¿Por qué en casi el 50% de los pacientes con urticaria crónica idiopática no se detectan autoanticuerpos?

La urticaria es causada por la desgranulación de las células cebadas en la dermis. La apariencia clínica e histológica de las lesiones cutáneas en la urticaria crónica idiopática es indicadora de una reacción de fase tardía,<sup>8,9</sup> fenómeno que sugiere la participación de citoquinas, quimioquinas y mediadores lipídicos derivados de células cebadas y basófilos en la patogenia de la roncha. El prurito –síntoma principal de la urticaria– más probablemente sea consecuencia de la liberación de histamina de las células cebadas; de allí la mayor eficacia de los antihistamínicos H1 sobre el prurito en comparación con la roncha, en la urticaria crónica. Cualquier mecanismo propuesto debe considerar estos cambios patológicos esenciales. Cabe la posibilidad de que los autoanticuerpos contra el receptor de alta afinidad de la IgE sean responsables de la mayoría o de todos los casos de urticaria crónica idiopática y que nuestros métodos de detección carezcan de la sensibilidad necesaria para identificarlos en al menos un 50% de los enfermos. Sin embargo, al aumentar la sensibilidad de la prueba estándar de liberación de histamina de basófilos *in vitro* mediante la utilización de interleuquina (IL) 3 no se eleva la proporción de sueros positivos<sup>10</sup> (los sueros negativos no se tornan positivos). La sustitución de células cebadas dérmicas humanas por basófilos no se asoció, en nuestras manos, con mayor positividad de los sueros<sup>4</sup> aunque Asero<sup>11</sup> refirió que las células cebadas de dermis humana eran más sensibles que los basófilos humanos.

La asociación entre urticaria crónica idiopática con enfermedad tiroidea autoinmune se reconoce desde mucho tiempo atrás y se ha propuesto un síndrome de enfermedad tiroidea autoinmune y urticaria crónica.<sup>12</sup> Entre 182 pacientes con urticaria crónica idiopática, 36 presentaron autoanticuerpos microsomaes tiroideos o niveles anormales de hormona estimulante de tiroides en plasma;<sup>13</sup> además existe marcada cosegregación de estos pacientes con prueba positiva del suero autólogo, fenómeno que indica urticaria autoinmune.<sup>13</sup> Si bien estos anticuerpos no parecen ser patogénicos<sup>14</sup> y la mayoría de los enfermos son eutiroides, se sugirió que el tratamiento con L-tiroxina es eficaz en suprimir la urticaria y en la disminución de los anticuerpos antitiroideos.<sup>15</sup>

También merece considerarse la posibilidad de otros mediadores circulantes además de la participación de autoanticuerpos, en algunos pacientes. Previamente publicamos que el suero de aproximadamente el 10% de los enfermos ocasionaba liberación de histamina de células cebadas de dermis pero no de basófilos.<sup>16,17</sup> Este factor liberador de histamina específico de células cebadas, de más de 30 kD, no parece ser una inmunoglobulina y sólo ha sido caracterizado parcialmente.<sup>17</sup>

### ¿Cuál es el significado de los autoanticuerpos anti-FcepsilonR1 inmunorreactivos –pero no funcionales– en algunos enfermos con urticaria autoinmune?

Hay autoanticuerpos no funcionales anti-FcepsilonR1 en pacientes con una variedad de patologías autoinmunitarias, en sujetos con urticarias físicas, en enfermos con urticaria crónica idiopática y ocasionalmente en individuos sanos.<sup>4,18</sup> Sin embargo, además de no inducir la liberación de histamina, estos autoanticuerpos no funcionales son predominantemente IgG, subtipos IgG2 e IgG4, en contraste con los anticuerpos liberadores de histamina de la urticaria crónica, que pertenecen a los subtipos IgG1 e IgG3.<sup>19</sup> Aún no se sabe qué es lo que los torna inactivos. Posiblemente tenga que ver la incapacidad de activar el complemento y otros factores relacionados con la geometría de la unión.<sup>19</sup>

### Significado clínico de la urticaria autoinmune

El paciente típico con urticaria crónica “idiopática” busca ayuda profesional de diverso origen, lo cual se asocia con una lista de investigaciones costosas e innecesarias y una variedad de tratamientos sin éxito. La demostración de la etiología autoinmunitaria de la enfermedad ofrece la posibilidad de una explicación razonable al paciente para el caso de una patología desconcertante que no suele remitir, que origina distrés y que en ocasiones se asocia con síntomas y signos preocupantes.

En un número pequeño de pacientes el diagnóstico de urticaria autoinmune también permite un tratamiento eficaz con terapias inmunomoduladoras. Estes se hallan reservadas para enfermos con compromiso sustancial de la calidad de vida<sup>20</sup> y con escasa respuesta a las medidas convencionales. La eficacia de la ciclosporina en estos enfermos se basa en información basada en la evidencia.<sup>21</sup> Los efectos beneficiosos de la inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis y metotrexato están avalados por estudios abiertos.<sup>22-24</sup>

### Diagnóstico de urticaria autoinmune

#### Prueba del suero autólogo

Estudios clínicos e histológicos cuidadosos fracasaron en demostrar parámetros diagnósticos útiles que pudiesen ser de ayuda para distinguir pacientes con urticaria crónica autoinmune de la forma no autoinmunitaria.<sup>25,26</sup> Por lo tanto, se intentó con gran esfuerzo utilizar la prueba del suero autólogo como prueba de rastreo de urticaria autoinmune.<sup>27</sup> Brevemente, el suero que se obtiene del enfermo durante la fase activa de la enfermedad se inyecta por vía intradérmica en un volumen de 0.05 ml en piel sana de la superficie flexora de antebrazo (figura 1). En sitios adyacentes se efectúan controles con inyecciones intradérmicas de solución salina y de histamina, 10 µg/ml. La respuesta positiva, con lectura a los 30 minutos, consiste en la aparición de una roncha roja al menos 1.5 mm más grande que la que se observa en el sitio de inyección de salina.<sup>27</sup> Los estudios histológicos de pruebas positivas de suero autólogo<sup>8</sup> mostraron gran similitud con las reacciones mediadas por IgE, en su fase tardía. La sensibilidad y la especificidad de esta prueba en la detección de urticaria autoinmune son cercanas al 80% en cada caso. Mediante el ensayo *in vitro* de liberación de histamina de basófilos como referencia, la prueba mostró ser una herramienta razonablemente confiable y útil en la pesquisa de sueros con autoanticuerpos positivos.

Recientemente se propuso una prueba de rastreo alternativa en virtud de la observación de que los sueros de pacientes con urticaria crónica idiopática y prueba positiva del suero autólogo, cuando se incuban con basófilos de un dador atópico, originan la expresión de CD63 de los basófilos blanco.<sup>28</sup> Este efecto específico ofrece la posibilidad de una prueba de rastreo para urticaria crónica autoinmune en base a una técnica objetiva *in vitro*.

#### Estudios confirmatorios in vitro

Tal como se indicó (véase más arriba) los autoanticuerpos anti-FcepsilonR1 inmunorreactivos (no liberadores de histamina) se detectan en el suero de individuos sanos, como también en enfermedades del tejido conectivo y en otros tipos diferentes

de urticaria. Por lo tanto, los inmunoensayos para urticaria autoinmune han sido ampliamente abandonados por su escasa especificidad.<sup>29</sup>

El diagnóstico de urticaria autoinmune puede confirmarse por la demostración de liberación de histamina (u otro reactante) de los basófilos blanco o de las células cebadas de la dermis. Los basófilos humanos dadores deberían ser tratados con ácido láctico para remover la IgE –estas células deberían detectar todos los autoanticuerpos anti-FcepsilonR1– y sensibilizados con IgE de manera tal de detectar autoanticuerpos anti-IgE presentes en una minoría de enfermos con urticaria autoinmune. El ensayo puede hacerse más sensible a través de la inclusión de IL-3 en el medio de incubación. Varios laboratorios ofrecen actualmente la prueba de liberación de histamina de basófilos comercialmente y debido a que los autoanticuerpos de tipo IgG anti-FcepsilonR1 y anti-IgE son estables a temperatura ambiente, las muestras de suero pueden ser enviadas por correo.

### Tratamiento de la urticaria autoinmune

Este punto ha sido recientemente revisado.<sup>6</sup> Luego de efectuar el diagnóstico, los pacientes con urticaria autoinmune deberían ser inicialmente tratados de la misma forma que los enfermos con urticaria crónica no autoinmunitaria. Esto incluye el uso de antihistamínicos H1 no sedantes en las dosis recomendadas y en esquemas de dos veces por día. Es importante determinar los períodos del día o de la noche en los cuales el paciente está con más síntomas con la finalidad de efectuar el ajuste fino de la medicación antihistamínica según los requisitos individuales del enfermo. La mayoría de los pacientes tiene prurito máximo por la noche,<sup>25</sup> de forma tal que es útil un antihistamínico sedante como hidroxicina en dosis de 10 a 25 mg. El enfermo debe ser alertado sobre la posibilidad de que se produzcan trastornos de la función cognitiva al día siguiente aun cuando no existan manifestaciones obvias de sedación. La terapia farmacológica siempre debe acompañarse de consejos relacionados con modificaciones del estilo de vida, entre ellas evitar el agotamiento, el alcohol y las prendas ajustadas. Muy frecuentemente, los pacientes no responden a estas re-comendaciones. En este caso pueden indicarse dosis más altas de los antihistamínicos no sedantes, por ejemplo, fexofenadina en dosis de 360 mg por día; esta dosis no se asocia con sedación.<sup>30</sup> También puede agregarse doxepina en dosis de 10 a 30 mg a la hidroxicina que se administra por la noche. La doxepina, un fuerte antihistamínico H1 (775 veces más potente que difenhidramina), además de sus acciones antide-presivas más conocidas, puede usarse con cautela en los pacientes de edad avanzada. Es segura y eficaz, incluso en pacientes ancianos y en enfermos con insuficiencia renal leve a moderada siempre y cuando no se la interrumpa abruptamente.<sup>31</sup>

No es infrecuente encontrar pacientes que se controlan bien con estas medidas pero en quienes aparecen exacerbaciones ocasionales muy intensas, muy a menudo desencadenadas por factores ocupacionales o económicos.<sup>32</sup> Estos episodios suelen manejarse mejor con corticoides por vía oral con descenso posterior de la dosis.<sup>32</sup> La prednisolona en dosis de 30 mg diarios, durante 5 días y con descenso gradual habitualmente es eficaz en estas circunstancias; luego el enfermo puede continuar nuevamente con su esquema regular de antihistamínicos.

Una minoría de pacientes no responde a estas opciones. En sujetos seleccionados con compromiso sustancial de la calidad de vida, en quienes las medidas más conservadoras no fueron satisfactorias, debería considerarse el tratamiento inmunomodulador. Un estudio a doble ciego controlado con placebo mostró que la ciclosporina oral es eficaz.<sup>21</sup> Cuando se la administra en dosis de 5 a 6 mg/kg/día alivia el prurito en el transcurso de unos pocos días y es útil en la supresión de las ronchas en la mayoría de los enfermos. Usualmente se la administra durante 3 a 4 meses en primera instancia en combinación con antihistamínicos, como se describió previamente. Cuando se la interrumpe, alrededor de un tercio de los pacientes sigue en remisión; un tercio recae pero puede controlarse con antihistamínicos en dosis convencionales. En el tercio restante, la

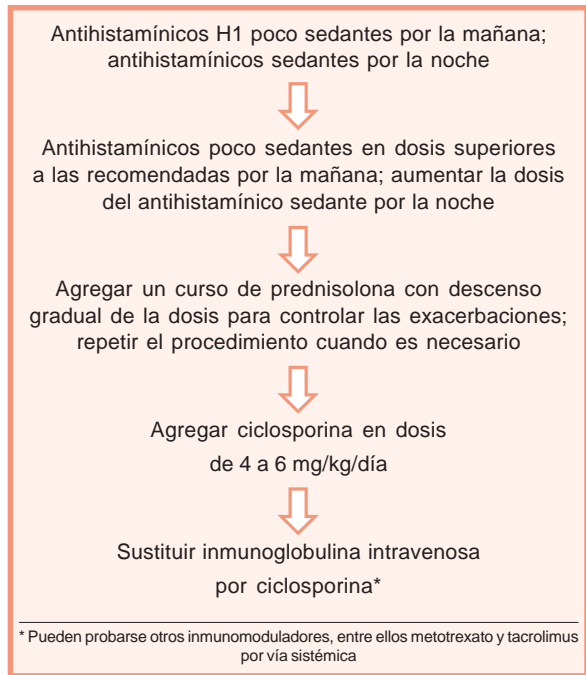


Figura 2

reaparición de los síntomas obliga a reiniciar el tratamiento. En todos los pacientes en quienes se indica tratamiento inmunosupresor debe asegurarse que la función renal, el perfil de lípidos y la presión arterial sean normales; estos parámetros deben monitorearse durante la terapia.

Los pacientes con historia personal o familiar de cáncer o patologías precancerosas no son aptos para este tipo de tratamiento. Otras medidas inmunosupresoras que pueden tenerse en cuenta incluyen tacrolimus, inmunoglobulina intravenosa (0.4 g/kg/día durante 4 días), plasmaféresis y metotrexato.<sup>22-24,33</sup> El entusiasmo inicial que se prestó al montelukast –un antagonista de los leucotrienos– en urticaria crónica<sup>34</sup> no fue sustentado en estudios clínicos posteriores.<sup>35</sup> Un algoritmo de tratamiento que ejemplifica lo señalado se ilustra en la figura 2.

### Conclusión

El papel patogénico de los autoanticuerpos anti-FcepsilonR1 y anti-IgE en urticaria crónica se acepta desde hace tiempo aunque todavía quedan varios aspectos por resolver. Se establecieron guías de diagnóstico en urticaria crónica,<sup>36,37</sup> pero el diagnóstico de la urticaria crónica autoinmune sigue siendo un gran escollo difícil de salvar. La prueba de suero autólogo se caracteriza por poseer sensibilidad y especificidad moderadas; es un indicador de la presencia de factores circulantes vasoactivos y frecuentemente es positiva en pacientes con intolerancia a los antiinflamatorios no esteroides (AINE);<sup>38</sup> se propuso que la prueba podría no detectar la reactividad autoinmune latente. En el ámbito clínico se necesitan con urgencia pruebas *in vitro* menos complicadas que los ensayos de liberación de histamina de basófilos o de células cebadas y se requieren estudios de mapeo de epitopes con especificidad antigénica de subtipo de IgG antes de que se introduzcan en la práctica inmunoensayos clínicamente útiles.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)  
bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas  
con el artículo, otros trabajos del autor y artículo completo  
en inglés (full text).



# Perfuração da luva cirúrgica em obstetrícia e ginecologia

## Perforation of surgical gloves in obstetrics and gynecology

Hospital Universitário de São Paulo, San Pablo, Brasil



Alexandre Faisal-Cury, Columnista Experto de SIIC  
 Pos Doutorando Pesquisador, Hospital Universitário de São Paulo,  
 San Pablo, Brasil  
 Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/dat044/05804003a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat044/05804003a.htm)



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: [www.siicsalud.com/des/des044/05804003.htm](http://www.siicsalud.com/des/des044/05804003.htm)

### Resumo

**Objetivos:** A proposta desta investigação foi comparar a frequência de perfuração da luva cirúrgica em procedimentos de obstetrícia e ginecologia. Comparou-se também a percepção do ginecologista e do obstetra sobre o evento. **Método:** Realizou-se estudo de corte transversal, no período de março a outubro de 1997, em hospital privado em Osasco, São Paulo. 965 pares de luvas utilizadas nos procedimentos cirúrgicos de ginecologia e obstetrícia foram examinadas para verificar a existência de perfuração. Ao final das cirurgias as luvas eram testadas, através do enchimento com água e suave compressão, para verificação de vazamentos. Na ocasião, pessoas treinadas perguntavam ao cirurgião sobre sua percepção de possíveis furos na luva cirúrgica, durante o período intra-operatório. Comparou-se a proporção de luvas com furos em procedimentos em obstetrícia com a proporção observada em procedimentos de ginecologia. A percepção dos cirurgiões quanto ao acidente foi comparada entre os dois grupos. **Resultados:** Ocorreu perfuração da luva cirúrgica em 20.8% das 817 luvas usadas em procedimentos obstétricos e em 24.4% das 131 usadas em procedimentos ginecológicos. Não houve diferença significativa entre os dois grupos ( $p = 0.35$ ). As proporções de percepção de acidente com as luvas entre obstetras e ginecologistas foram de 30.6% e 37.5%, respectivamente ( $p = 0.44$ ). **Conclusões:** Apesar da frequência relativamente alta de perfuração da luva cirúrgica, obstetras não apresentam menor risco de perfuração de luvas cirúrgicas que ginecologistas. Do mesmo modo, não houve diferenças na percepção do acidente entre os dois grupos de profissionais.

**Palabras clave:** luvas cirúrgicas, ginecologia-obstetrícia, lesões por agulha

### Introdução

A primeira publicação a respeito do uso rotineiro de luva cirúrgica para prevenção de infecção intra-operatória foi feita por Robb, em 1894.<sup>1</sup> Desde então, o uso de luvas cirúrgicas é prática consagrada e sistemática nos procedimentos cirúrgicos, principalmente na atualidade, onde há crescente preocupação dos profissionais e dos próprios pacientes com a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos, como os vírus da hepatite B e C<sup>2,3</sup> e da AIDS.<sup>4</sup> Existem relatos de cirurgiões que já foram infectados com o vírus da AIDS e hepatite durante o exercício profissional.<sup>2,5</sup> No entanto, a perfuração da luva cirúrgica é evento relativamente comum. As proporções de perfuração de luvas cirúrgicas nas especialidades de cirurgia geral,<sup>6</sup> ortopedia<sup>7</sup> e cirurgia plástica<sup>8</sup> foram respectivamente de 34.5%, 7.0% e 21.5%. No campo da ginecologia e obstetrícia os números citados variam de 8.0% a 35.0%.<sup>9-12</sup> Diversos autores tem inclusive defendido o uso de dois pares de luvas visando diminuição deste risco.<sup>13-15</sup> No entanto, poucos trabalhos compararam o risco de perfuração da luva cirúrgica entre os procedimentos obstétricos e os ginecológicos.<sup>16</sup>

O objetivo deste trabalho é comparar a frequência de perfuração da luva cirúrgica entre os procedimentos cirúrgicos obstétricos e os ginecológicos, bem como avaliar se existe diferença entre a percepção dos obstetras e dos ginecologistas quanto à ocorrência de tal evento.

### Material e método

Realizou-se estudo de corte transversal, na Maternidade Dr Cury, Osasco, no período de março a outubro de 1997. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do hospital. A instituição privada atende principalmente os pacientes da zona oeste de São Paulo, conveniados a planos de saúde, nos procedimentos de ginecologia-obstetrícia. As luvas dos procedimentos cirúrgicos de ginecologia e obstetrícia foram

examinadas para verificação de perfurações ou soluções de continuidade, por pessoal de enfermagem previamente treinado para este fim. Utilizou-se como técnica o enchimento da luvas com água, seguida de suave compressão na altura do punho. Procurou-se constatar a presença de qualquer fluxo ou jato de água através da luva. Todas as luvas eram recolhidas após o ato cirúrgico e testadas imediatamente. As luvas utilizadas neste estudo foram da marca Sensitex (fabricante Mucambo) e Micro-Touch (fabricante Johnson). As luvas cirúrgicas, segundo os controles de qualidade dos fabricantes, são esterilizadas e de uso único. Considerou-se como acidente com a luva a presença de perfuração de qualquer tamanho, em pelo menos uma das duas luvas utilizadas nos procedimentos cirúrgicos.

Ao término da cirurgia ou no caso de troca da luva, durante o procedimento cirúrgico, o cirurgião era indagado sobre se havia percebido dano à integridade da mesma.

Os dados coletados pelo pessoal de enfermagem foram conferidos para identificação de erros de anotação ou falta de informação. Para fins de análise, os procedimentos cirúrgicos foram divididos em dois grupos: os procedimentos de obstetrícia (que incluíram o parto normal, o parto fórcepe e o parto cesáreo) e procedimentos ginecológicos, que foram divididos em 3 sub-grupos: Grupo A (correção da incontinência urinária de esforço por via baixa), Grupo B (exereses de nódulo mamário benigno, setorectomia, mastectomia) e Grupo C (histerectomia total ou subtotal abdominal, cirurgia de Burch, salpingo-ooforectomias e salpingo-oofoplastias).

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado em prevalência esperada de 20.0% para os procedimentos obstétricos (média

**Tabela 1.** Perfurações observadas, por procedimentos ginecológicos e obstétricos.

	N	com perfuração	(%)
<b>Obstetrícia</b>	817	270	(20.8)
Parto normal	140	25	(17.9)
Parto fórcepe	63	14	(22.2)
Cesárea	614	231	(21.3)
<b>Ginecologia</b>	131	32	(24.4)
Grupo A	18	5	(27.8)
Grupo B	32	5	(15.6)
Grupo C	81	22	(27.2)

Obstétricos X Ginecológicos:  $\chi^2 = 0.88$ ; 1 g.l.;  $p = 0.35$

Recepción: 16/11/2004 - Aprobación: 11/8/2005

**Participó en la investigación:** Paulo Rossi Menezes, Livre Docente. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil.

**Enviar correspondencia a:** Alexandre Faisal-Cury. Rua Dr. Mário Ferraz 135/32, San Pablo, Brasil.

dos índices encontrados na literatura), e 30.0% para os procedimentos ginecológicos, com uma relação de 3 procedimentos obstétricos para 1 ginecológico, poder de 80% e significância de 5%. Assim, seriam necessários 852 pares de luvas no total.

Para a comparação das proporções de perfuração das luvas entre os procedimentos obstétricos e ginecológicos, e para a comparação da percepção do fato pelos obstetras e ginecologistas, utilizou-se o Teste de Chi quadrado, com nível de significância de 5%.

## Resultados

Foram obtidos 965 pares de luvas cirúrgicas no período do estudo. Foram excluídos 17 pares de luvas que não foram verificadas. Dos 948 pares restantes (98.2%), 817 foram utilizados em procedimentos obstétricos e 131 nos três grupos de procedimentos ginecológicos (Tabela 1). O número de acidentes nos procedimentos obstétricos variou de 17.9% no parto normal a 22.2% no parto cesáreo. No grupo de procedimentos ginecológicos este número variou de 15.6% nas cirurgias de mama a 27.8% nas correções vaginais da incontinência urinária de esforço (Tabela 1). A comparação da proporção de acidentes nos procedimentos obstétricos (20.8%) e ginecológicos (24.4%) não foi estatisticamente significativa ( $\chi^2 = 0.88$ ; 1 g.l.;  $p = 0.35$ ).

A percepção do acidente foi referida por 21.4% dos obstetras quando realizavam parto fórceps, por 28.0% em parto normal, e 32.1% para cesárea. Os obstetras só perceberam 52 luvas perfuradas (30.6%) do total de 170. Os ginecologistas constataram a perfuração nas cirurgias do Grupo A, B e C, em 20.0%, 40.0% e 40.9% das vezes, respectivamente. Isto representou 12 luvas perfuradas (37.5%) do total de 32. A diferença de percepção entre os dois grupos de profissionais não foi estatisticamente significativa ( $\chi^2 = 0.59$ ; 1 g.l.;  $p = 0.44$ ).

## Discussão

Atualmente há crescente preocupação do profissional com o risco de contaminação por agentes infecto-contagiosos, particularmente os vírus da AIDS e hepatite B. O uso de luvas cirúrgicas no ato operatório é medida preventiva eficaz. No entanto, a perfuração da luva é fato comum nas intervenções cirúrgicas. Trabalhos comparando procedimentos tocoginecológicos com cirurgias de outras especialidades utilizaram número de luvas menores que o do presente estudo.<sup>9,11-14,17,18</sup> Um grupo de pesquisadores estudou a prevalência de perfuração da luva cirúrgica em procedimentos obstétricos (perineorrafia e cesariana)<sup>19,20</sup> e ginecológicos.<sup>21</sup>

Na literatura são citadas diversas porcentagens de perfuração de luvas cirúrgicas na especialidade: 13.3%,<sup>12</sup> 29.6%,<sup>11</sup> 37.2% e 44.8%.<sup>9,17</sup> Quando foram utilizados dois pares de luvas no ato operatório, a perfuração da luva externa variou de 27%<sup>18</sup> a 44.1%.<sup>13</sup> No entanto, parece haver consenso entre os diversos trabalhos sobre o benefício do uso de duas luvas. A perfuração da luva interna é muito menos comum. Admite-se proteção de 95.4% mesmo na presença de perfuração da luva externa.<sup>16</sup>

O encontro de diferentes prevalências entre os diversos trabalhos pode ser atribuída à metodologia empregada na detecção do acidente com a luva. Foram descritos vários métodos, como uso de dispositivo eletrônico,<sup>22</sup> ar pressurizado,<sup>23</sup> avaliação da presença de sangue nas mãos do cirurgião<sup>14</sup> e enchimento com água.<sup>10</sup> No presente estudo utilizou-se este último método, observando se ocorria vazamento ou gotejamento de água de qualquer intensidade. Trata-se de método confiável, de fácil execução e baixo custo.

Pode-se imaginar também que as luvas estivessem previamente furadas, como já foi citado em outras publicações. Gunasekera et cols<sup>11</sup> apontam como fatores de fragilidade das luvas a má qualidade do material, a reutilização, o uso de numeração inadequada, a imprecisão dos testes de controle de qualidade prévios à esterilização. De fato, no presente estudo não se verificou a existência de furo nas luvas antes da sua utilização no ato cirúrgico. No entanto, as luvas cirúrgicas utilizadas nas cirurgias do presente estudo foram submetidas ao controle de qualidade dos fabricantes, empresas de renome no mercado.

Num estudo sobre a integridade mecânica e microbiológica das luvas cirúrgicas, Jamal & Wilkinson (2003) discutem a possibilidade do desenvolvimento de microporosidade durante

**Tabela 2.** Percepção de obstetras e ginecologistas da perfuração da luva cirúrgica.

	Luvas perfuradas percebidas		Número de luvas perfuradas
	n	(%)	
<b>Obstetricia</b>	52	(30.6)	170
Parto normal	7	(28.0)	25
Parto fórceps	3	(21.4)	14
Cesariana	42	(32.1)	131
<b>Ginecologia</b>	12	(37.5)	32
A	1	(20.0)	5
B	2	(40.0)	5
C	9	(40.9)	22

$\chi^2 = 0.88$ ; 1 g.l.,  $p = 0.44$ .

o uso, o que permitiria a passagem de bactérias da pele do cirurgião para a superfície da luva.<sup>24</sup>

Ao se comparar a média da porcentagem de acidentes nos procedimentos obstétricos com os ginecológicos não foi encontrada diferença estatisticamente significativa. Desse modo não se pode afirmar que o obstetra tenha maior risco de exposição às moléstias infecto-contagiosas do que o ginecologista. Alguns trabalhos tentaram correlacionar o acidente com a luva com a experiência do profissional, o tipo e a duração da cirurgia. São consideradas cirurgias com maior risco de perfuração: as cirurgias ortopédicas, maxilo-faciais e dentárias,<sup>24</sup> as cirurgias de emergência e com tempo superior a 40 minutos. O primeiro cirurgião apresenta risco maior do que o assistente.<sup>16</sup> Por outro lado, Cohn & Seifer<sup>14</sup> e Doyle et cols<sup>10</sup> não consideraram a experiência do cirurgião e o tipo de cirurgia como fatores determinantes do acidente. No presente estudo não se pretendeu controlar estas variáveis.

Os obstetras perceberam o acidente com a luva em 30.6% das 170 luvas perfuradas. Já os ginecologistas perceberam a perfuração em 37.5% das 32 luvas perfuradas. A diferença de percepção entre os dois grupos de profissionais não foi significativa. A baixa percepção de ginecologistas e obstetras já foi apontada por outros autores. No estudo de Serrano et cols,<sup>12</sup> em 54% das vezes os profissionais não perceberam o fato. Arena et cols relataram percepção do acidente em porcentagens que variaram de 20.7% em cesareanas,<sup>17</sup> a 50% em episiorrafias.<sup>9</sup> No estudo de Kovavisarach & Vanitchanon (1999), a percepção da perfuração durante a cesariana pelo profissional ocorreu em 37.5% das vezes.

Aspecto importante é que em função da frequência do acidente com a luva e da baixa percepção do cirurgião, além do risco para o profissional, haveria também maior risco para o surgimento de infecção pós-operatória. Yancey et cols<sup>25</sup> realizaram culturas da luva cirúrgica em 25 gestantes submetidas a cesariana e concluíram que nas parturientes com bolsa rota, o delivramento do polo fetal frequentemente resulta em contaminação da luva cirúrgica com bactérias patogênicas. Segundo estes autores, isto explicaria, parcialmente, o aumento da frequência de endometrite pós-cesárea, associada à extração manual da placenta. No entanto, Dodds et cols<sup>5</sup> concluíram que a perfuração da luva não influencia a contagem de bactérias nas mãos do cirurgião ou na parte externa da luva. Em outro trabalho, Dodds et cols<sup>26</sup> avaliando a eficácia do uso de duas luvas no ato operatório, afirmam que este tipo de procedimento apesar de reduzir os índices de perfuração da luva de 31% para 8%, não diminui a incidência de infecção na cicatriz.

## Conclusões

Os resultados do presente estudo atestam a importância dos cuidados no intra-operatório com a perfuração da luva cirúrgica em obstetricia e ginecologia, independentemente do tipo de procedimento realizado. Novos estudos prospectivos poderão esclarecer se há alguma repercussão deste tipo de acidentes sobre o risco de infecção pós-operatória e se medidas preventivas como o treinamento e conscientização do cirurgião podem minimizar o problema.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)  
bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor.

# Los que tienen el dinero hacen las reglas: auspicios y resultados en la investigación médica

*Those who have the gold make the rules: funding and outcomes in medicines research*

Department of Family and Community Medicine, University of Toronto, Toronto, Canadá



Joel Lexchin, Columnista Experto de SIIIC  
Associate Professor, Department of Family and Community Medicine  
University of Toronto, Toronto, Canadá

Página del autor: [www.siiicsalud.com/dato/dat042/05406018a.htm](http://www.siiicsalud.com/dato/dat042/05406018a.htm)



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIIC En Internet: [www.siiicsalud.com/des/des042/05406018.htm](http://www.siiicsalud.com/des/des042/05406018.htm)

## Abstract

Last year, three coauthors and I published a systematic review and meta-analysis showing that the outcome of medicines research of all types is dependent on the source of funding. We showed that when pharmaceutical companies sponsor research it is much more likely to have a positive outcome than when funding comes from other sources. We postulated two possible reasons for our findings: publication bias and the use of inappropriate comparators. Since our article appeared, four similar papers have been published with three of these supporting our findings. The one dissenting paper may have suffered from a Type II error. Other explanations advanced to account for this bias and included a biased interpretation of the overall trial results. As the pharmaceutical industry expands its role in funding medicines research the bias in outcomes threatens the entire scientific endeavour.

**Key words:** clinical research, conflict of interest, pharmaceutical industry, publication bias, sponsorship

Artículo completo en inglés: [www.siiicsalud.com/dato/dat042/05406018i.htm](http://www.siiicsalud.com/dato/dat042/05406018i.htm)

El año pasado, tres colegas y yo publicamos una revisión sistemática en *British Medical Journal*, en la cual examinábamos la influencia que la fuente de recursos económicos tiene sobre los trabajos de investigación en fármacos.<sup>1</sup> Reunimos un total de 26 artículos que comunicaban resultados sobre este interrogante: seis examinaban los efectos sobre la publicación, cinco consideraban los resultados de los estudios farmacoeconómicos y 16 analizaban los resultados de los ensayos clínicos. Encontramos evidencia de un sesgo sistemático cuando los trabajos de investigación estaban auspiciados por compañías farmacéuticas. La investigación financiada de esta manera, en general fue menos probable que se publicara o presentara en comparación con aquella solventada por otras fuentes, y cuando se publicó, fue con retraso, en comparación con las publicaciones financiadas por fuentes diferentes. Asimismo, los trabajos de investigación auspiciados por compañías farmacéuticas fue más probable que aparecieran en las obras publicadas en los simposios, cuyos estándares son menores, en comparación con los no patrocinados por la industria farmacéutica. Los estudios farmacoeconómicos solventados por la industria farmacéutica estuvieron más inclinados a comunicar resultados que favorecían el producto del auspiciante, a diferencia de los estudios financiados por otras fuentes.

Pudimos combinar los resultados de 15 estudios diferentes (18 comparaciones diferentes entre los trabajos de investigación financiados y los no financiados por la industria), mediante técnicas metaanalíticas. La suma de los *odds ratio* correspondientes a los resultados favorables de los trabajos de investigación auspiciados por la industria fue de 4.05 (intervalo de con-

## Resumen

El año pasado, tres coautores y yo publicamos una revisión sistemática y un metaanálisis que mostraban que los resultados de la investigación médica de cualquier tipo dependen de la fuente de recursos económicos. Mostramos que cuando las compañías farmacéuticas auspician los trabajos de investigación, éstos son mucho más propensos a tener un resultado positivo que cuando los fondos provienen de otras fuentes. Postulamos dos posibles explicaciones para nuestros hallazgos: sesgo de publicación y el uso de comparaciones inapropiadas. Desde que apareció nuestro artículo se publicaron cuatro estudios similares, de los cuales tres respaldan nuestros hallazgos. El único estudio que disienta con ellos podría haber sufrido un error de tipo II. Otra explicación posible que da cuenta de esta distorsión es una interpretación tendenciosa de los resultados generales de los ensayos. Dado que la industria farmacéutica está expandiendo su papel como auspiciante de las tareas de investigación médica, las distorsiones en los resultados amenazan todo el esfuerzo científico.

**Palabras clave:** investigación médica, conflicto de intereses, industria farmacéutica, sesgo de publicación, patrocinadores

fianza [IC] del 95%, 2.98-5.51). Nuestros hallazgos fueron similares en un amplio campo de enfermedades, fármacos y familias de fármacos, en un período que comprendía por lo menos dos décadas y sin considerar el tipo de estudio en evaluación: estudios farmacoeconómicos, ensayos clínicos o metaanálisis de ensayos clínicos.

Propusimos dos posibles causas para nuestros hallazgos: el uso de comparaciones inapropiadas y el sesgo de publicación. En un estudio realizado por Rochon y col.,<sup>2</sup> en la mayoría de los casos en que las dosis del fármaco en estudio y las de los fármacos control no eran equivalentes, el fármaco administrado en mayor dosis era el correspondiente al fabricante que financiaba el estudio. De acuerdo con lo observado por los autores, altas dosis del producto asociado con el patrocinador, podían distorsionar los resultados en su favor. Safer<sup>3</sup> también comunicó que en ensayos de algunos productos utilizados en psiquiatría, el fármaco control es frecuentemente administrado en dosis que se encuentran por fuera de las cantidades habituales, o bien que existe un incremento rápido y sustancial en la dosis del fármaco no fabricado por la compañía patrocinadora. En otra instancia, los trabajos de investigación solventados por la compañía que comercializa el fluconazol, lo comparan con la anfotericina B oral, un fármaco de reconocida mala absorción; de este modo, se crea un sesgo a favor del fluconazol.<sup>4</sup>

El tema del sesgo de publicación se ha vuelto prominente desde que apareció nuestro artículo. Algunos ensayos sobre los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) patrocinados por una compañía farmacéutica que fueron remitidos a la autoridad sueca de regulación se compararon con los que fueron finalmente publicados. Se identificaron tres tipos de sesgos: publicaciones múltiples de un mismo ensayo, estudios selectivamente publicados como trabajos independientes que mostraban sólo los efectos positivos del fármaco, y el uso de técnicas analíticas más propensas a producir resultados

Recepción: 4/8/2004 - Aprobación: 11/4/2005

Enviar correspondencia a: Joel Lexchin MD, 121 Walmer Rd. Toronto, ON, M5R 2X8, Canadá.

favorables.<sup>5</sup> Estos tres tipos de sesgo producen el efecto de que el fármaco parezca más efectivo o seguro. Se documentaron también múltiples publicaciones de ensayos solventados por la industria en otras áreas clínicas.<sup>6,7</sup> Las publicaciones redundantes o fragmentadas podrían dar una impresión artificialmente altisonante del valor del producto e, imperceptiblemente, podrían ser consideradas muchas veces en un metaanálisis.

Cuando las compañías se rehúsan a la publicación de los ensayos negativos, los resultados de los metaanálisis pueden alterarse seriamente y dar una impresión falsamente positiva en cuanto a la utilidad de un producto o un grupo de productos. Un metaanálisis sobre el uso de los ISRS en la depresión de los pacientes pediátricos ilustra el peligro de la publicación restringida. Los ensayos publicados sugerían un perfil riesgo-beneficio favorable para algunos ISRS, pero cuando se adjuntó la información proveniente de otros ensayos que no habían sido publicados, la conclusión fue que, excepto en el caso de la fluoxetina, las posibilidades de un daño eventual excedían ampliamente las posibilidades de obtener un beneficio.<sup>8</sup>

Consecutivamente a nuestro estudio, se publicaron otros cuatro artículos similares. Als-Nielsen y col. analizaron 370 ensayos aleatorizados y controlados (EAC) en 25 metaanálisis en la Biblioteca Cochrane.<sup>9</sup> El fármaco en experimentación fue recomendado como tratamiento de elección en el 16% de los ensayos auspiciados por organizaciones sin fines de lucro, y en el 51% de aquellos que estaban solventados por compañías que tenían intereses económicos. Los ensayos financiados por este último tipo de organización, tenían 5.3 veces más probabilidades (IC 95%, 2.0-14.4) de recomendar el producto en experimentación como tratamiento de elección, en comparación con los ensayos que tenían un auspiciante sin fines comerciales. Una de las posibles explicaciones frecuentemente propuesta para dar cuenta de hallazgos semejantes es que las compañías farmacéuticas sólo financian los estudios proclives a tener resultados positivos. Sin embargo, estos autores no observaron ninguna diferencia significativa con respecto a los efectos del tratamiento entre los ensayos clasificados de acuerdo con su financiamiento, por lo tanto rechazan la sugerencia de que las conclusiones de un estudio tienen más probabilidades de ser positivas si éste está auspiciado por organizaciones con fines comerciales debido a que es más probable que esos ensayos alcancen resultados positivos.

Als-Nielsen y col. especularon sobre el hecho de que la asociación observada entre el financiamiento y las conclusiones podría reflejar una interpretación sesgada de los resultados generales de los ensayos. Otro trabajo realizado por algunos de estos autores refuerza esta posibilidad. La magnitud de las recomendaciones provenientes de los EAC publicados en el BMJ entre enero de 1997 y junio de 2001 fue equiparada con la fuente de recursos.<sup>10</sup> Era mucho más probable que las conclusiones de los EAC fuesen favorables al producto en experimentación cuando estos ensayos estaban financiados por organizaciones comerciales en comparación con los patrocinados por cualquier otra fuente. Otras posibles explicaciones de estos resultados, las cuales según se determinó no contribuían a ellos, fueron la calidad metodológica, el poder estadístico o la especialidad médica. Aunque nosotros sugerimos que el tipo de control podría haber contribuido a nuestros resultados, estos autores no encontraron que este factor explicara la asociación entre los intereses en juego y la fuerza de las conclusiones.

Nuestra conclusión en cuanto a que la distorsión está presente en todos los tipos de trabajos de investigación financiados por las compañías farmacéuticas fue avalada por un estudio que tomaba en consideración el auspicio y los resultados cuantitativos en los estudios farmacoeconómicos sobre los ISRS.<sup>11</sup> La conclusión fue que para cada uno de los interrogantes propuestos –ISRS versus antidepresivos tricíclicos, antidepresivos nuevos versus antidepresivos antiguos, y los resultados de los estudios modelo– la respuesta fue la misma; los estudios auspiciados por la industria farmacéutica eran más proclives a comunicar resultados favorables en comparación con los estudios que no habían sido solventados por esta industria. Para explicar estos hallazgos, los autores consideraron la argumentación de que las compañías farmacéuticas suprimen las alternativas débiles entre sus fármacos en producción, en el momento de los

estudios preliminares, y por lo tanto los fármacos que en última instancia son evaluados son efectivos y factibles de manifestar resultados positivos. Sin embargo, los buenos resultados que algunos fármacos mostraron en los estudios financiados por la industria no fueron tan buenos en estudios auspiciados por otro tipo de fuente, lo cual dejó dudas sobre la práctica de omitir los fármacos deficientes.

El único estudio que disintió con los otros cinco que aquí se consideran, evaluaba los resultados de 100 EAC que aparecieron en cinco importantes publicaciones médicas en el período comprendido entre enero de 1999 y octubre de 2000.<sup>12</sup> En este caso, los resultados del ensayo no se asociaron con los fondos provenientes de la industria. Sin embargo, esta conclusión podría haber sido un error de tipo II (reducción de la sensibilidad). El más reciente de los cinco estudios también consideraba los EAC que aparecían en las mismas cinco publicaciones, pero a lo largo de un período de tiempo ligeramente mayor, enero de 1999 a junio de 2001; por lo tanto incluyó 158 estudios.<sup>13</sup> Luego de un ajuste por calidad del estudio y tamaño de la muestra, el *odds ratio* a favor del hecho de que la industria farmacéutica había auspiciado los estudios que mostraban resultados positivos fue de 1.6 (IC 95%, 1.1-2.8).

Los restantes cuatro estudios que encontraron asociación entre los resultados y el patrocinio, tuvieron limitaciones de distinto tipo; entre ellas, la utilización de resúmenes y publicaciones cuya calidad metodológica no pudo ser evaluada,<sup>1</sup> la evaluación de las conclusiones en conocimiento pleno de la fuente de recursos,<sup>9</sup> el examen de una única clase de medicación<sup>11</sup> y el método utilizado para la valoración de los resultados primarios.<sup>13</sup> A pesar de estas limitaciones, lo que llama poderosamente la atención es la congruencia de los resultados y la falta de una explicación razonable aparte de que la distorsión resulta de una decisión consciente por parte de las compañías que financian la investigación.

En Europa, Japón y los Estados Unidos, la industria farmacéutica invierte actualmente más de 55 mil millones de euros anuales en trabajos de investigación y desarrollo;<sup>14</sup> la proporción de estudios de investigación financiados por estas compañías se incrementa sostenidamente.<sup>15,16</sup> Los resultados del trabajo que mi grupo y otros han realizado ponen en tela de juicio la integridad de tales trabajos de investigación. Qué tan inaceptable es este sesgo es una pregunta abierta, pero dados los resultados en los cuatro estudios aquí analizados, se deduce que debe ser sustancial. Lo que está en riesgo es todo el esfuerzo científico. Si los resultados de los trabajos de investigación financiados por las compañías farmacéuticas están abiertos a tales interrogantes, entonces, ¿cómo pueden los médicos decidir un tratamiento? Fundamentalmente, estamos ante la posibilidad real de que la sociedad en general pierda su fe en la investigación médica.

El autor manifiesta que no recibió financiamiento durante la preparación de este manuscrito y que no hay conflictos de interés.



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)  
bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor  
y artículo completo en inglés (*full text*).



# Gestión de calidad en nefrología en España

## Quality management of nephrology in Spain



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: [www.siicsalud.com/des/des045/05922000.htm](http://www.siicsalud.com/des/des045/05922000.htm)

Hospital Perpetuo Socorro, Alicante, España



María Dolores Arenas Jiménez, Columnista Experta de SIIC  
Jefe de Servicio de Nefrología, Hospital Perpetuo Socorro,  
Alicante, España

Página de la autora: [www.siicsalud.com/dato/dat045/05922000a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat045/05922000a.htm)

### Abstract

Quality control and management systems have gradually been incorporated into Spanish health care system. Ambulatory dialysis centers have been pioneers of this kind of systems in nephrology, on the one hand, due to professional needs to establish the utmost control of each process of the activity, and on the other, urged by the requirements of government services. This has given rise to the recent creation of a multidisciplinary task force for Quality Management fostered by the Sociedad Española de Nefrología (Spanish Nephrology Association). Work started by receiving information of the initial stages of nephrology services and dialysis units in the country by means of a survey regarding the use of quality management systems and a follow up of the indicators. In addition, the goal was to stimulate hospital units and peripheral dialysis centers so as to incorporate proper tools for quality management in their practices and to define health care procedures and their indicators. This work also aimed at establishing consensual monitoring plans to allow comparisons of the results between different centers that might become a reference for future areas of improvement bridging the gap between the development of guides and their later follow up. In this article the advances made in this regard are reviewed.

**Key words:** health quality management system, clinical performance measures, quality, nephrology

Los sistemas de control y gestión de la calidad se han ido incorporando progresivamente al mundo sanitario. El esfuerzo iniciado en estos últimos años hacia el aseguramiento de la calidad en este ámbito, con la participación de diversas organizaciones nacionales e internacionales, supone un reconocimiento de la necesidad que existe en la sociedad de disponer de herramientas de medición, objetivas y normalizadas, de las actividades sanitarias.

Los modelos más utilizados en España se basaron fundamentalmente en las normas ISO (*International Organization for Standardization*)<sup>1</sup> y en el modelo EFQM<sup>2</sup> (Fundación Europea para la Gestión de la Calidad), y durante los últimos años se realizaron importantes esfuerzos para consensuar los estándares para el sector sanitario.<sup>3</sup> La implantación de sistemas de calidad ISO 9001 implica la creación de objetivos y políticas de calidad de la organización, la disposición de manuales de calidad y procedimientos de trabajo, la gestión de la organización por procesos y el registro y control de las actuaciones, razón que favorece que cada vez más centros y hospitales hayan decidido apostar por sistemas de calidad de este tipo.

Los centros de hemodiálisis extrahospitalarios, concertados con el sistema de salud público han sido pioneros en este campo en el terreno de la Nefrología en España.<sup>4,5</sup> Gran parte de estos centros de hemodiálisis han iniciado el camino hacia la certifica-

### Resumen

Los sistemas de control y gestión de la calidad se han incorporado progresivamente al mundo sanitario en España y los centros de hemodiálisis extrahospitalarios concertados han sido pioneros en este campo en el terreno de la Nefrología; por un lado, por una necesidad profesional de asegurar al máximo el control de cada proceso de la actividad que realizan, y por otro, impulsados por los requerimientos de la administración pública. Todo esto ha motivado la reciente creación de un grupo de trabajo multidisciplinario sobre Gestión de la Calidad, impulsado por la Sociedad Española de Nefrología, el cual inició su andadura evaluando, mediante una encuesta, la situación de partida en los servicios de Nefrología y las unidades de hemodiálisis de ámbito nacional, con respecto a la utilización de sistemas de gestión de calidad y al seguimiento de indicadores. Además, tenía como objetivo estimular a las unidades hospitalarias y a los centros de diálisis periféricos a incorporar las herramientas de gestión de la calidad en su práctica, definir los diferentes procesos asistenciales y sus indicadores, y establecer planes de monitorización consensuados que permitieran comparar resultados entre diferentes centros y que sirvieran como punto de referencia para futuras áreas de mejora, dando el salto entre la elaboración de guías y su monitorización posterior. En este trabajo se resumen los avances realizados en este sentido.

**Palabras clave:** indicadores de calidad asistencial, calidad, certificación, sistema de gestión de la calidad, nefrología, hemodiálisis

ción con la introducción de sistemas de gestión de calidad (SGC), por un lado, con la intención de asegurar al máximo el control de todos los procesos implicados en la actividad que realizan y ofrecer resultados cada vez mejores, y por otro, impulsados por los requerimientos de la administración pública.

La Sociedad Española de Nefrología (SEN), sensible a esta necesidad, ha promovido la creación de un Grupo de Trabajo sobre Gestión de la Calidad (Alvarez Ude F, Angoso M, Aranz J, Arenas MD, López-Revuelta K, Lorenzo S. Grupo de Trabajo sobre Gestión de Calidad en Nefrología. [www.senefro.org](http://www.senefro.org)) con el objetivo de estimular a las unidades hospitalarias y centros de diálisis periféricos a incorporar las herramientas de gestión de la calidad en su práctica, definir los diferentes procesos asistenciales en Nefrología y establecer planes de monitorización consensuados y multidisciplinarios que permitan comparar resultados entre diferentes centros, con la intención de disminuir en lo posible la variabilidad en la práctica clínica.

Una de las primeras actividades del grupo de trabajo de gestión de calidad fue la elaboración de una encuesta, en enero de 2004, dirigida a un total de 321 centros y hospitales, en la que se preguntaba acerca de la incorporación de SGC en las diferentes áreas de la Nefrología. La tasa de respuestas, aunque no fue muy elevada (46.7%), mostró una representación equilibrada de centros públicos (44.5%) y privados (55.5%). En conjunto, el 70% de los centros y hospitales que contestaron la encuesta disponía de algún tipo de SGC, y de éstos, el 29.4% eran hospitales públicos y el 70.5% eran hospitales privados y centros concertados. De hecho, el mayor grado de implantación de estos sistemas se observó en el área de hemodiálisis, donde el 100% de los centros concertados, el 95.2% de los hospitales privados y el 73.3% de los centros públicos, disponían de algún tipo de SGC basado, en la mayoría de los casos, en las Normas ISO 9001-2000.<sup>6,7</sup>

Dada la experiencia que ya existía en SGC en las unidades de hemodiálisis, se hacía prioritario disponer de indicadores y estándares que sirvieran para medir realmente la actividad que

Recepción: 12/4/2005 - Aprobación: 18/11/2005

**Participaron en la investigación:** Fernando Alvarez-Ude, Doctor en Medicina, Nefrólogo, Hospital de Segovia; Manuel Angoso, Doctor en Medicina, Nefrólogo, Clínica Virgen del Consuelo, Valencia; Katia López-Revuelta, Doctor en Medicina, Nefróloga; Susana Lorenzo, Doctor en Medicina, Epidemióloga, Hospital Fundación de Alcorcón, Madrid; Jesús Aranz, Doctor en Medicina, Epidemiólogo, Hospital San Juan, Alicante, España.

**Enviar correspondencia a:** María Dolores Arenas Jiménez. S. de Nefrología. Hemodiálisis. Hospital Perpetuo Socorro. Plaza Dr. Gómez Ulla 15. Alicante 03013, España.

Tabla 1. Algunos de los indicadores definidos por el Grupo de Trabajo de Gestión de Calidad de la Sociedad Española de Nefrología.

CRITERIO	FORMULA	PERIODICIDAD	ESTANDAR
<b>ANEMIA</b>			
Porcentaje de pacientes con hemoglobina objetivo	<b>Numerador:</b> Nº de pacientes del denominador con Hb media > 11 g/dl durante el período de estudio <b>Denominador:</b> Nº de pacientes en HD (durante al menos 2 meses), prevalentes del período de estudio	Mensual	> 85%
Dosis media semanal de eritropoyetina	<b>Numerador:</b> Dosis media semanal administrada de rh-EPO (U/kg/sem) en el período de estudio, a los pacientes prevalentes HD de período <b>Denominador:</b> Pacientes mes en riesgo	Mensual	Por definir
Dosis media semanal de darbepoyetina	<b>Numerador:</b> Dosis media semanal administrada de darbepoyetina ( g/kg/semana) en el período de estudio a los pacientes prevalentes HD de período <b>Denominador:</b> Pacientes mes en riesgo	Mensual	Por definir
Porcentaje de pacientes con ferritina en rango óptimo (100-800 g/l)	<b>Numerador:</b> 100 x Nº de pacientes con ferritina (cifra media si más de un valor) entre 100 y 800 g/l en el período de estudio <b>Denominador:</b> Nº de pacientes prevalentes del período de estudio	Bimestral	> 80%
<b>DIALISIS ADECUADA</b>			
Porcentaje de pacientes prevalentes con KT/V objetivo	<b>Numerador:</b> 100 x Nº de pacientes del denominador con spKt/v (eKt/V) medio de período $\geq 1.2$ (1.05) <b>Denominador:</b> Nº de pacientes prevalentes de período, que lleven en HD > 6 meses y que se dializan 3 veces por semana	Cuatrimestral	> 85%
<b>NUTRICION</b>			
Porcentaje de pacientes con cifra media de albúmina > 3.5 g/dl	<b>Numerador:</b> 100 x Nº de pacientes del denominador con cifra media de albúmina sérica en el período de estudio > 3.5 g/dl <b>Denominador:</b> Nº de pacientes prevalentes en esos puntos de corte	Cuatrimestral	Por definir
<b>ACCESO VASCULAR</b>			
Porcentaje de pacientes prevalentes con FAV autóloga	<b>Numerador:</b> 100 x Nº de pacientes prevalentes con FAV autóloga en la última sesión del período de estudio <b>Denominador:</b> Nº de pacientes prevalentes en el período de estudio	Anual	> 70%
Porcentaje de pacientes prevalentes con catéter tunelizado	<b>Numerador:</b> Nº de pacientes prevalentes con catéter tunelizado utilizado durante los 3 últimos meses del período en estudio <b>Denominador:</b> Nº de pacientes prevalentes en el período de estudio	Anual	< 10%
Tasa anual de trombosis de acceso vascular	<b>Numerador:</b> Nº de trombosis en FAV autóloga en el año en estudio <b>Denominador:</b> Nº de pacientes año en riesgo con FAV autóloga <b>Numerador:</b> Nº de trombosis en prótesis en el año en estudio <b>Denominador:</b> Nº de pacientes año en riesgo con prótesis	Anual	< 0.25
<b>RIESGO CARDIOVASCULAR</b>			
Porcentaje de pacientes con PTH entre 150-300 pg/ml	<b>Numerador:</b> 100 x Nº de pacientes totales en el denominador con PTH entre 150-300 pg/ml <b>Denominador:</b> Nº de pacientes prevalentes de período	Cuatrimestral	> 30%
Porcentaje de pacientes con fósforo sérico inferior a 5.5 mg/dl	<b>Numerador:</b> 100 x Nº de pacientes cuya media cuatrimestral de todas sus determinaciones de fósforo sea $\leq 5.5$ mg/dl <b>Denominador:</b> Nº de pacientes prevalentes en ese período	Cuatrimestral	> 50%
<b>AGUA TRATADA</b>			
Conductividad del agua tratada	<b>Numerador:</b> 100 x Nº de determinaciones del denominador con valores < 5 microsiemens <b>Denominador:</b> Nº total de determinaciones de conductividad del agua tratada en el período de estudio	Mensual	> 80%
Porcentaje de cultivos de agua tratada con crecimiento de bacterias inferior al rango	<b>Numerador:</b> 100 x Nº de cultivos del agua tratada con crecimiento bacteriano < 100 UFC/ml <b>Denominador:</b> Nº de cultivos del agua tratada del período de estudio	Mensual	100%
Niveles de aluminio en agua tratada	<b>Numerador:</b> 100 x Nº de determinaciones de aluminio del agua tratada < 5 g/l <b>Denominador:</b> Nº de determinaciones de aluminio en agua tratada del período de estudio	Semestral	100%
<b>INDICADORES GLOBALES</b>			
Pacientes incidentes de período en HD	Nº de pacientes nuevos en HD durante el período de estudio	Anual	
Prevalencia de período HD	Suma de pacientes prevalentes a 31 de diciembre del período de estudio + bajas en HD <b>NOTA:</b> Bajas en HD = (exitus + trasplantados + traslados)	Anual	
Tasa bruta de mortalidad anual	<b>Numerador:</b> 100 x Nº de muertes durante el período de estudio <b>Denominador:</b> prevalencia de período en HD <b>NOTA:</b> Prevalencia de período (suma de pacientes prevalentes a 31 de diciembre del período de estudio + bajas en HD)	Anual	
Mediana del Índice de Charlson modificado en pacientes incidentes en HD	Mediana del Índice de Charlson modificado (calculado en el primer mes de HD) de todos los pacientes incidentes en ese período	Anual	
<b>VIRICOS</b>			
Tasa de seroconversión de VHC	<b>Numerador:</b> 100 x Nº de pacientes que positivan el VHC en el período estudiado (Ac-VHC positivo y/o PCR positiva) <b>Denominador:</b> Nº de pacientes en riesgo (con AcVHC y/o PCR-VHC negativos dializados en la unidad)	Anual	0%

se estaba realizando, y que informasen claramente cuál era la posición de unos centros con respecto a otros, unificando criterios y definiendo indicadores útiles para todos.<sup>8</sup> En este sentido, el grupo de Gestión de Calidad en Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología, con la colaboración de nefrólogos, enfermeras, epidemiólogos, etc., inició un proyecto de definición y elaboración de indicadores y estándares que pudieran ser entendidos y usados por todos aquellos miembros de la comunidad nefrológica que se iniciaran en la implantación de SGC, y que sirvieran como punto de referencia para futuras áreas de mejora, dando el salto entre la elaboración de guías<sup>9-11</sup> y su moni-

torización posterior. Se elaboró una primera propuesta de indicadores consensuada, la cual fue difundida en distintos foros de Nefrología, especialmente entre nefrólogos dedicados a hemodiálisis, recogiendo sus opiniones. Se solicitó asimismo la participación de expertos en esta área para redefinir, revisar la evidencia científica respecto de esa recomendación y fijar su estándar.

Las guías de práctica clínica, como las elaboradas por la Sociedad Española de Nefrología,<sup>12</sup> la Fundación Renal Americana (NFK-DOQI),<sup>13,14</sup> o la Asociación Europea de Diálisis y Trasplante (EDTA),<sup>15</sup> han sido diseñadas para mejorar la calidad del cuidado médico, para la ayuda en la toma de decisiones de manera

objetiva y para optimizar el uso de los recursos. En estas guías y en los criterios aceptados por la comunidad nefrológica que vienen especificados en ellas se basan la mayor parte de los estándares diseñados para evaluar la calidad del proceso de hemodiálisis. En la tabla 1 se muestran algunos de los indicadores definidos por dicho grupo de trabajo.

En nuestra experiencia, la medición periódica de indicadores de calidad y el hecho de disponer de estándares y de establecer objetivos ayuda a mejorar el control y los resultados del proceso de hemodiálisis.<sup>16</sup> Así pues, no basta con llevar un control más o menos subjetivo de la calidad de la asistencia en las unidades de Nefrología y hemodiálisis; para asegurar la calidad técnica es necesario tener una idea clara de cómo debe ser la asistencia, saber qué recursos, medios y tiempos son necesarios para llevarla a cabo (planificación), contar con una guía contrastada de cómo actuar (protocolos) y saber en qué fijarnos para determinar si estamos haciendo lo previsto (monitorización de indicadores). En resumen, para introducir la innovación y la mejora

continua hemos de mantener una actitud autocrítica y no conformarnos con los resultados alcanzados sino cuestionarnos cómo podemos mejorarlos (investigación y formación). Para alcanzar la calidad total hemos de tener en cuenta además la satisfacción y la calidad percibida por nuestros clientes,<sup>17-19</sup> tanto internos (personal y suministradores) como externos (pacientes), elaborando encuestas de satisfacción y conociendo su punto de vista sobre el servicio que reciben. Por último, resulta necesario conocer, mediante cuestionarios apropiados, el estado de salud percibida (calidad de vida) de los pacientes.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com) bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas con el artículo y otros trabajos del autor.

## Consumo alimentar e sua influência nos níveis de colesterol sérico

### Food consumption and its influence in cholesterol serum levels



**Nélida Schmid Fornés**, Columnista Experta de SIIC  
Professora, Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Nutrição,  
Goiânia, Brasil

Página de la autora: [www.siicsalud.com/dato/dat043/05627025a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat043/05627025a.htm)



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: [www.siicsalud.com/des/des043/05627025.htm](http://www.siicsalud.com/des/des043/05627025.htm)

#### Abstract

*The diet potential for increasing serum total cholesterol level (TOTAL-C) and developing atherosclerosis has been associated with intake of saturated fat and cholesterol. The objective of this study was to identify the association between food frequency consumption and TOTAL-C. These observations were collected during a cross-sectional examination, in a representative sample of 1045 adults, both sex, of 20 years of age and over, from Cotia City, São Paulo, Brazil. The variables studied were: food consumption (examined by food frequency questionnaire), TOTAL-C, and other variables. The association between TOTAL-C levels among the population studied was analyzed by multiple linear regression model (step-wise-forward) adjusted by: age, gender, body mass index (BMI), waist to hip ratio (W/H), educational level, family income, physical activity, smoking and alcohol consumption. Consumption of: chicken meat, red meat, pork, liver and processed meat, eggs, dairy food, showed significant and positive relationship with TOTAL-C (15.5, 14.0, 10.6, 17.1, 8.2, 4.4) mg/dL, respectively. Fruit and vegetables consumption were inversely related to TOTAL-C (-8.2, -7.2) mg/dL, respectively. We observed that as food consumption contributes to TOTAL-C concentration variation, risk factors for coronary heart disease may be lowered by healthy food habits.*

**Key words:** food frequency consumption, total cholesterol, risk factors, cardiovascular diseases

#### Introdução

O primeiro indício de que o colesterol podia ter alguma coisa a ver com a patogenia da aterosclerose surgiu no momento em que Windaus informou, em 1910, que as lesões ateromatosas continham seis vezes mais colesterol livre do que a parede normal da artéria, e vinte vezes mais colesterol estratificado.<sup>1</sup> Em 1908, Ignatowski, tentou induzir a aterosclerose em coelho

#### Resumo

O potencial da dieta em aumentar níveis de colesterol sérico e promover aterosclerose está diretamente relacionado com o seu conteúdo de colesterol e gordura saturada. O propósito deste estudo foi identificar a associação entre a frequência de consumo alimentar e níveis séricos de colesterol. Trata-se de um estudo transversal, em uma amostra representativa de 1 045 adultos de ambos os sexos, de 20 anos ou mais, residentes no Município de Cotia, São Paulo, Brasil. As variáveis estudadas foram: consumo de alimentos através da frequência de consumo alimentar, o nível de colesterol sérico, e outras variáveis. Foi elaborado modelo de regressão linear múltipla (*step-wise-forward*) para colesterol total ajustados por: idade, sexo, índice de massa corpórea, relação cintura quadril, nível educacional, renda familiar, atividade física, tabagismo, etilismo. Os consumos de: carnes de aves, carne bovina, carne suína, vísceras e carnes processadas, ovos e leite e derivados foram associados positiva e significativamente com os níveis de colesterol total em: (15.5; 14.0; 10.6; 17.1; 8.2 e 7.2) mg/dl, respectivamente. O consumo de frutas e hortaliças foi associado inversa e significativamente com os níveis de colesterol total em -8.2 e -5.5 mg/dl, respectivamente. Os hábitos alimentares contribuem para as variações na concentração dos lipídios séricos, redução nos riscos para doenças cardiovasculares podem ser alcançados por meio de hábitos alimentares saudáveis.

**Palabras clave:** frequência de consumo alimentar, colesterol total, fatores de risco, doenças cardiovasculares

alimentados com uma mistura de ovo e leite. Depois de poucas semanas com essa dieta, a aorta dos coelhos começou a exibir as mesmas placas que eram observadas na aorta de humanos. Stuckey comprova o resultado anterior em 1910.<sup>2</sup>

Apesar da multiplicidade e do contínuo aumento na identificação de grande número de fatores de risco, estendendo-se desde a genética molecular ao estilo de vida, a nutrição e a teoria sobre dieta-lipídios e doenças cardiovasculares (DCV) tem permanecido central na epidemiologia das DCV.<sup>3-5</sup> A dieta ou exposição nutricional pode ser definida em dois níveis de medidas, como alimentos e/ou nutrientes. Em princípio, o consumo dos alimentos é a fonte primária de exposição.<sup>6</sup> O presente estudo se propõe identificar a associação entre a frequência de consumo alimentar e níveis séricos de colesterol.

Recepción: 19/11/2004 - Aprobación: 22/7/2005

**Participó en la investigación:** Ignez Salas Martins, Professora Doutora, Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Nutrição, San Pablo, Brasil.

**Enviar correspondência a:** Nélida Schmid Fornés. Rua 10 No. 930 Apto. 902, Setor Oeste, Goiânia, 74120-020, GO, Brasil.

**Metodologia**

A população sob estudo foi constituída de adultos, civis, de ambos os sexos, de 20 anos ou mais, não institucionalizados, residentes no Município de Cotia, situado a oeste da área Metropolitana de São Paulo. A amostra foi composta por 1 045 indivíduos de ambos sexos, sendo 430 homens e 615 mulheres. O delineamento desta pesquisa corresponde a um estudo transversal, com base populacional, realizado através de inquérito epidemiológico.<sup>7-9</sup>

O levantamento dos dados foi realizado através de entrevista direta, na forma de questionário padronizado, composto das seguintes partes: inquérito sócio-econômico demográfico, inquérito clínico (medidas antropométricas), bioquímico, estilo de vida e inquérito dietético.

O nível de instrução foi classificado em oito categorias, a renda familiar foi calculada como a soma dos rendimentos mensais da família. As medidas antropométricas utilizadas para calcular o índice de massa corpórea (IMC kg/m<sup>2</sup>) foram peso e altura e, para calcular a relação cintura quadril (RCQ m) foi utilizada a medida da cintura dividida a medida do quadril (C/Q m).

O colesterol total foi determinado pelo método enzimático de Colesterol Cod-Ana Labtest. Os resultados foram expressos em miligramas por decilitros (mg/dl). Foram considerados tabagistas os indivíduos fumantes de 10 ou mais cigarros por dia e, foram considerado etilistas aqueles indivíduos que responderam afirmativamente duas ou mais das perguntas das utilizadas pelo questionário CAGE.<sup>10</sup>

O consumo de cada um dos alimentos foi medido através de freqüência de consumo. Para que essa forma de medida pudesse ser tratada como variável quantitativa, para cada categoria de *freqüência de consumo*, outorgou-se um *peso*, baseado na freqüência de consumo anual.<sup>8,9</sup>

Na análise dos dados, inicialmente, foi utilizada estatística descritiva. Os coeficientes de Spearman (s) e de Pearson (r) foram usados para examinar a correlação das variáveis de consumo alimentar com as outras variáveis de estudo. Foi utilizada análise de regressão e, a partir do beta<sub>0</sub> e beta<sub>1</sub> (coeficiente de regressão corrigido e estimado) foi calculado o resíduo.

Os resultados foram testadas ao nível de significância alfa = 5% (p < 0.05). Para as análises estatísticas foi utilizado o programa Statistical Analysis System. Institute Inc. SAS, 1996 (Version 6.12, Cary, NC).

**Resultados**

De acordo com a tabela 1, observa-se que 58.8%, da amostra foi do sexo feminino; com média de idade de 39.8 anos (desvio padrão (DP) ± 13.2 anos) e a mediana 38.0 anos. Trata-se de uma população predominantemente jovem, onde 24.4% dos indivíduos situaram-se na faixa etária entre 20 e 29 anos de idade; e só 10.1% foram maiores de 60 anos. A idade variou entre 20 e 88 anos, a média da distribuição etária foi bastante semelhante entre mulheres (39.2; DP ± 13.2) e homens (40.8; DP ± 13,2), as respectivas idades médias não apresentaram diferença estatisticamente significativa (p = 0.054). A mediana foi 37 e 39 anos de idade, respectivamente.

A faixa etária mais freqüente para o sexo feminino e masculino foi a de 30 a 39 anos de idade (33% e 34.2%, respectivamente). Percentuais menores foram observados em mulheres entre 20 e 29 anos de idade e com idade entre 40 a 49 anos. Entre os homens, 22.8% pertenciam à faixa etária de 40 e 49 anos, e 21% à de 20 a 29 anos. Apenas 9.8% das mulheres e 12.5 % dos homens possuíam entre 50 e 59 anos. Aproximadamente 10% das mulheres e 9.5% dos homens tinham 60 anos ou mais (tabela 1).

Em relação à escolaridade, as mulheres apresentaram nível mais elevado, demonstra-se que o percentual de analfabetos era maior entre os homens 27.7%. Na população estudada 24.8% não concluíram o primeiro grau: 26.9% das mulheres e 21.9 % dos homens. Apenas, 37% chegaram, no mínimo, ao ginásial incompleto ou mais. Nas categorias de menor renda, 3.4% foram mulheres e 1.6% homens. Entre um e cinco SM a percentagem de indivíduos foi de 41.9%; sendo 45% mulheres e 37.9% homens (tabela 1).

Com relação à variável atividade física 39% da população (38.4% mulheres e 40.2% homens), foram considerados ter

**Tabela 1.** Características sócio-econômicas-demográficas e de estilo de vida da população estudada. Cotia, São Paulo, Brasil.

Variável	Sexo		População total	
	Feminino	Masculino	n	%
<b>Total de participantes</b>	615	430	1 045	100
<b>Idade (anos)</b>				
20-29	165	90	255	24.4
30-39	203	147	350	33.5
40-49	122	98	220	21.1
50-59	60	54	114	10.9
≥ 60	65	41	106	10.1
<b>Escolaridade</b>				
Analfabeto	21	119	140	13.4
Primário incompleto	166	93	259	24.8
Primário completo	159	90	249	23.8
Ginásial incompleto	101	36	137	13.1
Ginásial completo	79	33	112	10.7
Colegial incompleto	32	19	51	4.9
Colegial completo	32	22	54	5.2
Universitário incompleto	22	18	40	3.8
Universitário completo	3	0	3	0.3
<b>Renda familiar (SM)<sup>a</sup></b>				
< 1	21	7	28	2.7
1 — 5	277	163	440	41.9
5 — 10	240	185	425	40.7
10 — 20	60	58	118	11.4
> 20	17	17	34	3.3
<b>Atividade física<sup>b</sup></b>				
Leve	236	173	409	39.0
Moderada	284	161	445	42.5
Intensa	95	96	191	18.5
<b>Tabagista<sup>c</sup></b>				
Sim	165	187	352	33.6
Não	450	243	693	66.4
<b>Etilista<sup>d</sup></b>				
Sim	6	87	93	8.9
Não	609	343	952	91.1

<sup>a</sup> Salário mínimo (SM) = 100.00 u\$S

<sup>b</sup> Calculado a partir de: tipo de ocupação e horas gastas em outras atividade

<sup>c</sup> Tabagista: ≥ 10 cigarros/dia

<sup>d</sup> Etilista: questionário CAGE. MASUR et al, 1985

atividade física leve. Entre as mulheres predominava a atividade física moderada (46.2%), cujo percentual entre os homens foi de 37.4%. Na atividade intensa, a percentagem de homens foi maior (22.3%) do que nas mulheres. Quando se observa esta categoria na população total, constata-se que 18.3% pertenciam a esta última classificação. De acordo com a classificação para tabagistas e etilista, 26.8% das mulheres e 43.5% dos homens, fizeram parte da primeira e 20.2% dos homens e 1% das mulheres fizeram parte da segunda (tabela 1).

Em relação ao IMC (figura 1), segundo o padrão da Organização Mundial da Saúde (OMS), observa-se que quase 13% da população apresentou *baixo peso* (IMC inferior a 20 kg/m<sup>2</sup>). Menos da metade (46.5%) tinham peso considerado *normal* (IMC entre 20 e 24.99 kg/m<sup>2</sup>) representando 42.8% entre o sexo feminino, quase um terço (30.9%) apresentaram *sobrepeso* (IMC entre 25 e 30 kg/m<sup>2</sup>), sendo 29.3% entre os homens e 32% entre as mulheres e 10%, da população total, foram considerados *obesos*, aqueles com IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, sendo mais freqüente entre as mulheres (12.6%) do que entre os homens.<sup>11</sup>

Na figura 3, observa-se que mais de 35% de ambos os sexos apresentaram colesterol total acima de 200 mg/dl. A tabela 2 mostra os coeficientes de regressão (beta<sub>1</sub>), os intervalos de confiança de 95% e os valores de p do modelo final, da análise linear multivariada, entre C-Total e as variáveis alimentares.

Pode-se observar correlação negativa e significativa entre C-Total e o consumo de hortaliças, quando controlados a idade e o sexo (beta<sub>1</sub> = -3.96) e a significância permanece mesmo ao ser ajustado em relação às variáveis não alimentares, beta<sub>1</sub> = -4.22 e, as variáveis alimentares, no modelo final, beta<sub>1</sub> = -5.49. Da mesma forma, o consumo de frutas foi associado de forma inversa e estatisticamente significativa, mesmo quando ajustado pelas variáveis idade e sexo, variáveis não alimentares e alimentares, beta<sub>1</sub> = -8.23.

Houve correlação positiva e estatisticamente significativa do C-Total com o consumo de carne bovina com coeficiente beta<sub>1</sub> = 15.53, quando controladas as variáveis sexo e idade. Verificou-se que a significância estatística permanece, após serem incluídas, no modelo final, as variáveis alimentares (beta<sub>1</sub> = 14.02). Por sua vez, o consumo de carne suína, apresentou um coeficiente beta<sub>1</sub> = 11.15 ao serem controladas as variáveis idade e sexo; quando



**Tabela 2.** Coeficientes de regressão -  $\beta_1$  (intervalos de confiança de 95%) entre frequência de consumo alimentar por grupo de alimento e níveis de colesterol total sérico.

Alimentos e grupos de alimentos	Coefficiente $\beta$ ajustado (sexo e idade)	Coefficiente $\beta$ ajustado <sup>a</sup> (variáveis não alimentares)	Coefficiente $\beta$ ajustado <sup>b</sup> (modelo final)	valor p (modelo final) <sup>b</sup>
Leite e derivados	4.72 <sup>*</sup> (1.02; 8.43)	4.26 <sup>*</sup> (0.52; 8.00)	4.35 <sup>*</sup> (0.60; 8.11)	0.0234
Carne bovina	15.53 <sup>***</sup> (8.62; 22.45)	12.92 <sup>***</sup> (6.12; 19.72)	14.02 <sup>***</sup> (7.30; 20.74)	0.0001
Carne de aves	18.62 <sup>***</sup> (8.00; 29.25)	14.24 <sup>**</sup> (3.83; 24.65)	15.50 <sup>**</sup> ( 5.34; 25.66)	0.0028
Visceras e carnes processadas	21.34 <sup>***</sup> (7.51; 35.18)	17.13 <sup>*</sup> (3.62; 30.64)	17.09 <sup>*</sup> (3.71; 30.46)	0.0124
Carne suína	11.15 <sup>***</sup> (5.16; 17.14)	10.45 <sup>***</sup> (4.56; 16.34)	10.55 <sup>***</sup> (4.82; 16.28)	0.0003
Ovos	10.19 <sup>***</sup> (4.50; 15.89)	8.32 <sup>**</sup> (5.60; 14.05)	8.14 <sup>**</sup> (2.54; 13.74)	0.0045
Bebidas alcoólicas	9.24 <sup>*</sup> (0.90; 17.57)	7.20 (-2.45; 16.84)	7.08 (-1.19; 15.34)	0.0936
Hortalças	-3.96 <sup>***</sup> (-6.67; -1.26)	-4.22 <sup>**</sup> (-6.92; -1.52)	-5.49 <sup>***</sup> (-8.29; -2.70)	0.0001
Frutas	-8.82 <sup>***</sup> (-13.46; -4.19)	-8.66 <sup>***</sup> (-13.31; -4.02)	-8.23 <sup>***</sup> (-12.92; -3.55)	0.0006

<sup>a</sup>: Inclui: idade; sexo; índice de massa corpórea; relação cintura quadril; nível de instrução; tabagismo; renda familiar; etilismo; atividade física. <sup>b</sup>: Ajustado pelas variáveis indicadas em (a) e as outras variáveis de frequência de consumo de alimentos.  
\* p ≤ 0.05; \*\* p ≤ 0.01; \*\*\* p ≤ 0.001.

C-TOTAL: modelo final ajustado pelas variáveis indicadas em a e b  
R<sup>2</sup> (ajustado) = 0.24.

introduzidas as variáveis não alimentares e alimentares chegou-se ao valor  $\beta_1 = 10.55$ . O consumo de carnes de aves, após o controle das variáveis sexo e idade, correspondeu a um  $\beta_1 = 18.62$ ; quando feito o ajuste simultâneo das variáveis alimentares e não alimentares obteve-se  $\beta_1 = 15.50$ , não havendo mudança na significância estatística.

O consumo de ovos apresentou relação direta e estatisticamente significativa ( $\beta_1 = 10.19$ ) quando ajustadas as variáveis sexo e idade; observando-se alteração na significância estatística, quando se fez o controle simultâneo das variáveis alimentares e não alimentares ( $\beta_1 = 8.14$ ).

O consumo de vísceras e carnes processadas relacionou-se de forma direta e apresentou significância estatística quando controlado pelas variáveis idade e sexo ( $\beta_1 = 21.34$ ), após ser ajustado pelas variáveis não alimentares e alimentares observou-se diminuição na significância estatística, com coeficiente  $\beta_1 = 17.09$  no modelo final. Também, o consumo de leite e derivados tiveram correlação positiva e significativa, apresentando coeficiente  $\beta_1 = 4.72$  após ser ajustado em relação às variáveis idade e sexo e ajustado pelas variáveis não alimentares e alimentares não sofreu alteração na significância estatística ( $\beta_1 = 4.35$ ). O consumo de bebidas alcoólicas, não manteve a significância estatística após os ajustes finais. O R<sup>2</sup>, do modelo final ajustado pelas variáveis de interesse e de controle, foi igual a 0.24.

**Discussão**

O aumento na quantidade e qualidade de gorduras consumidas na dieta é um importante reflexo da transição nutricional ocorrida pelas populações de diversos países. O menor consumo foi observado na África, enquanto que o maior consumo foi observado nos Estados Unidos de América. O ponto mais importante, é que houve um aumento no consumo de gorduras de origem animal nas últimas três décadas. A relação entre gordura de origem animal e consumo total de gordura é um indicador chave, dado que, as gorduras de origem animal são ricas em gorduras saturadas e colesterol.<sup>5</sup>

Nas últimas décadas tem sido reportado por inúmeros estudos epidemiológicos a associação positiva entre consumo de gorduras e risco de doenças crônicas tais como as cardiovasculares, obesidade hipertensão arterial, dislipidemias e diabetes, entre outras.<sup>12</sup> O pilar central que suporta essa hipótese clássica vem dos estudos realizados por Keys em 1980, demonstrando a correlação entre o *per capita* de gordura saturada consumida em diversos países e a prevalência de doenças cardiovasculares.<sup>13</sup>

A obesidade, sobrepeso, obesidade central, hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes estão entre os fatores biológicos que mais contribuem para o risco de doenças cardiovascular. Práticas de dieta não saudável incluem elevado consumo de gorduras saturadas e carboidratos refinados, e baixo consumo de frutas e hortaliças contribuindo para o aumentar estes fatores.<sup>5</sup>

O colesterol no organismo humano pode provir de duas fontes: dieta e síntese endógena. Os produtos lácteos e as carnes são as principais fontes de colesterol. A gema de ovo é muito rica em colesterol mas, não proporciona ácidos graxos saturadas, o colesterol da dieta aumenta os níveis plasmáticos de colesterol,<sup>14</sup> existem estudos que contradizem esses achados.<sup>15, 16</sup> Recomenda-se manter o mais baixo possível o consumo dietético de colesterol.<sup>17</sup>

Aspectos singulares da transição nutricional ocorrida neste século são encontrados em cada país e região do mundo, mas elementos comuns convergem para uma dieta rica em gorduras (particularmente de origem animal), açúcares e alimentos refinados, reduzida em carboidratos complexos e fibras, freqüentemente denominada: "dieta ocidental".<sup>18</sup> A qualidade da alimentação ocidental sofreu consideráveis mudanças durante as últimas décadas: alimentos integrais foram substituídos por alimentos processados e refinados. Com isto, o consumo de gorduras e calorias aumentou, enquanto o consumo de fibras alimentares diminuiu. Foi observado por Mattos e Martins (2000)<sup>19</sup> que é característico da população brasileira um

baixo consumo de fibras provenientes de frutas e hortaliças.

No Brasil as doenças cardiovasculares lideram o *ranking* de mortalidade, com 27% dos óbitos.<sup>20</sup> Valores de RCQ iguais a 0.94 m ou maiores em homens e 0.80 m ou maiores em mulheres tem sido referidos como indicativos de risco cardiovascular.<sup>11, 21, 22</sup>

Neste estudo, procurou-se classificar os alimentos componentes da dieta local, de acordo com sua freqüência de consumo, com a finalidade de identificar a associação entre a freqüência de consumo alimentar e níveis séricos de colesterol (C-Total). Também, verificaram-se possíveis correlações existentes entre os alimentos consumidos e a fração lipídica, C-Total. Para esta verificação foram elaborados modelos de regressão linear multivariada, controlando-se algumas variáveis caracterizadas como não alimentares e alimentares. As variáveis socioeconômicas, renda e escolaridade, assim como as representadas pelo etilismo, tabagismo, antropométricas, e atividade física foram caracterizadas por serem importantes fatores de risco para doenças não transmissíveis como as dislipidemias.

Quase metade da população apresentou renda familiar abaixo de 5 SM. Os homens situaram-se em um patamar de renda maior do que as mulheres, sendo que metade destas estiveram em categorias de renda menor de 5 SM. A população apresenta nível de escolaridade baixo; quase 40% dos entrevistados não concluíram o curso primário e quase um terço dos homens eram não alfabetizados. Quando observados segundo sexo, as mulheres apresentaram maior nível de escolaridade.

O tabagismo é outro importante fator de risco para as alterações dos lipídios séricos, pois se sabe que nos fumantes ativos o fumo danifica o sistema cardiovascular causando lesões crônicas na estrutura dos vasos, o que com o tempo, causa alterações vasculares ateroscleróticas irreversíveis.<sup>23</sup> O hábito de fumar e aterosclerose estão associados com aumento dos níveis séricos de C-Total. No presente estudo a prevalência estimada de tabagismo foi elevada para ambos sexos. Dados evidenciam que a prevalência do tabagismo na população de "baixa renda", os 25% mais pobres do país, excede em 50% a freqüência do tabagismo na "alta renda".<sup>24</sup> Constatou-se um nítido predomínio de homens etilistas.

É importante recordar que os riscos para a saúde associados à obesidade não só aumentam de acordo o grau da mesma, como também com a distribuição da gordura no corpo. Estudos mostram uma associação direta e forte entre gordura corporal, medida tanto através do IMC ou da RCQ, e aterosclerose.<sup>25</sup> Como foi confirmado por Navarro et al,<sup>26</sup> existe uma distribuição de gordura corporal diferenciada entre pacientes portadores de doenças crônicas.

No II Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia,<sup>27</sup> recomenda-se como terapêutica para as dislipidemias, tendo como finalidade fundamental a prevenção da doença arterial coronariana e da doença arterial

cerebrovascular, entre outras recomendações dietéticas, a diminuição do peso corporal, pela restrição calórica, objetivando alcançar o peso desejável (IMC entre 19 e 23 kg/m<sup>2</sup>).

Cotia tem uma população que apresenta altas proporções de fatores de risco bem definidos na etiologia das dislipidemias e, conseqüentemente, fatores de risco para a DCV. A população estudada apresenta baixa renda, baixo nível de instrução, altas prevalências de tabagismo, obesidade e sedentarismo. Embora as dislipidemias possam constituir risco independente da DCV,<sup>28</sup> sua associação com outros fatores de risco, tais como tabagismo, obesidade, sedentarismo, aumentam a prevalência de eventos coronarianos.<sup>20</sup>

A qualidade da dieta habitual da população em estudo foi avaliada utilizando um questionário de freqüência de consumo alimentar (QFCA). Através deste método simples,<sup>29</sup> obteve-se informação acerca do hábito alimentar do indivíduo durante um longo período de tempo.

Ao comparar os resultados do presente estudo com o de outros não se pode perder de vista as diferenças existentes entre os métodos usados para a coleta e classificação dos dados do inquérito dietético, que variam de um estudo para outro. Não obstante, algumas comparações são pertinentes na medida que reforçam tendências já encontradas, aumentando, assim a confiabilidade dos achados que compõem o conhecimento atual sobre o tema alimentação e dislipidemias.

Sabe-se que o potencial de um alimento ou uma dieta, em influenciar no aumento do C-Total séricos, está diretamente relacionado ao conteúdo de colesterol e a sua quantidade de gordura saturada. Essas gorduras provenientes da dieta agem diminuindo a atividade dos receptores hepáticos de LDL, decrescendo, assim, a remoção de LDL do sangue, e contribuindo para o aumento nos níveis de colesterol sérico. Inversamente, uma diminuição na ingestão de colesterol e gorduras saturadas aumenta a atividade dos receptores hepáticos, melhora a remoção do LDL-C e diminui assim concentração de LDL-C sérico e conseqüentemente de C-Total.<sup>30</sup>

Hegsted,<sup>31</sup> observa uma relação linear, ao re-avaliar a resposta do colesterol proveniente da dieta nos níveis de colesterol sérico, demonstrando que 1 mg/1 000 kcal resulta num aumento esperado de 0.1 mg/dl, e um aumento de 100 mg/dia resultara em um aumento de 4 mg/dl. Observa-se que na população estudada mais de 35% de ambos os sexos apresentaram C-Total acima de 200 mg/dl.

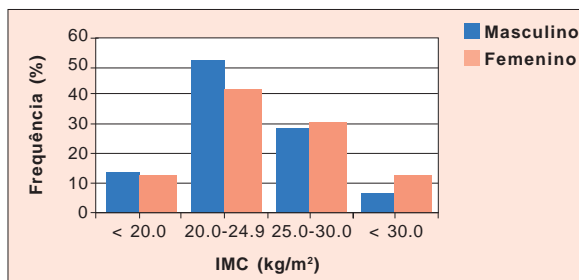
Em relação ao consumo de alimento *de per se* com os níveis séricos de colesterol, os coeficientes de correlação de Spearman foram positivos e significativos, em relação à freqüência de consumo de alimentos de origem animal (laticínios em geral, ovos, carnes bovina, suína, vísceras e carnes processadas e carne de ave). Já em relação ao consumo de alimentos de origem vegetal, frutas e hortaliças, foram observadas correlações negativas e estatisticamente significativas para C-Total.

Através de modelos de regressão linear, elaborados para a fração de lipídio sérico (C-Total), foi relacionado com fatores dietéticos. No que se refere ao perfil alimentar e lipídios séricos, faltam estudos nacionais portanto, a maioria das referências utilizadas são de estudos realizados no exterior.

O consumo de carnes (bovina, suína, aves, víscera e carnes processadas), leite e derivados, e ovos, estiveram correlacionados positiva e significativamente à concentração de C-Total. Observa-se que as correlações persistiram após o ajuste por variáveis (alimentares e não alimentares) consideradas fatores potenciais de confusão. Entre os alimentos consumidos que apresentaram correlação positiva, com maior significância estatística, se destacam a carne bovina e suína, seguidos da carne de aves, ovos e, vísceras e carnes processadas. As correlações inversas, com maior significância estatística, deram-se para o consumo de hortaliças, seguido pelo consumo de frutas.

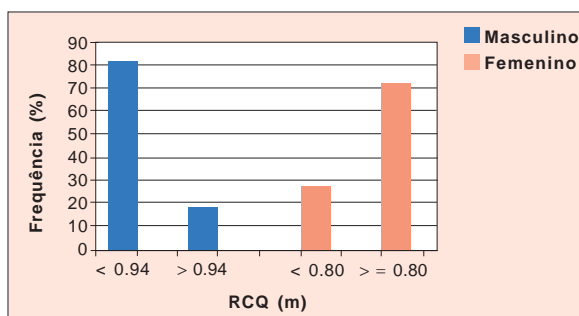
O coeficiente de determinação para o modelo de regressão de C-Total foi da ordem de 24%. Appleby et al.,<sup>32</sup> comentam, que 20 a 30% da variação nos níveis de C-Total pode ser explicada pelo modelo ajustado e afirmam que modelos de regressão múltipla geralmente não ultrapassam um R<sup>2</sup> de 30%.

Consumos reduzidos de gordura foram associados com padrões de dieta saudável.<sup>33,34</sup> Conhecimentos sobre a relação entre consumo de frutas e hortaliças é muito importante para reforçar as



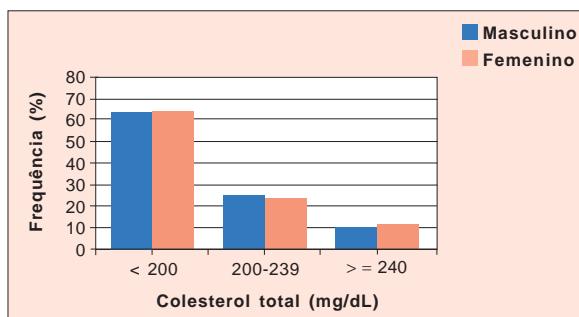
\* Fonte: World Health Organization, 1997.

Figura 1. Distribuição da população segundo índice de massa corporal (IMC) por sexo. Cotia, São Paulo, Brasil



\*\* Fonte: World Health Organization, 1997.

Figura 2. Distribuição da população segundo relação cintura quadril (RCQ)\*\*, por sexo. Município de Cotia - São Paulo, Brasil.



\*\* Fonte: World Health Organization, 1997.

Figura 3. Distribuição da população segundo níveis de colesterol total sérico por sexo. Cotia, São Paulo, Brasil.

comprovações já existentes e apoiar o desenvolvimento de maior número de programas de prevenção para poder intervir na prevenção de hipercolesterolemia.

Ressalte-se que este estudo, no Município de Cotia, contou com um programa de orientação e acompanhamento após os resultados clínicos e bioquímicos serem reportados. Acredita-se que populações com estas características em relação ao perfil alimentar observado, em termos de fatores de risco alimentares para as dislipidemias, somados a uma população de baixa renda e de baixo nível de instrução, com pouco acesso à informação sobre saúde e assistência médica, com o passar dos anos e o envelhecimento, poderão apresentar alto risco para a DCV. Procurou-se, desta forma, contribuir para programas de intervenção, cuja ênfase na mudança da conduta alimentar, elemento fundamental para o controle de diversas morbidades tais como, obesidade, dislipidemias, diabetes, hipertensão, que se encontram na etiologia das DCV. Assim, pode-se concluir que uma alimentação reduzida em produtos de origem animal e rica em frutas e hortaliças contribui para redução de colesterol sérico.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".



Más información en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com) bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor.

# Eficacia de los grupos de autoayuda para controlar la diabetes y la hipertensión

## *Efficacy of self-help groups in controlling diabetes and hypertension*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

**“Los grupos de ayuda mutua surgen como una estrategia por medio de la cual se estimula la adopción de estilos de vida saludables, al considerar la educación, la actividad física y la alimentación del paciente como parte fundamental e indispensable del tratamiento.”**



Entrevista exclusiva a

**Agustín Lara Esqueda**

Director del Programa de Salud del Adulto y el Anciano

Institución: Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades,

Secretaría de Salud, México DF, México

Página del autor: [www.siic.com/mexico/dato/dat046/05n21025a.htm](http://www.siic.com/mexico/dato/dat046/05n21025a.htm)

### **¿Cómo se constituyen los Grupos de Ayuda Mutua (GAM) y cuáles son los requisitos para ingresar en ellos?**

Los GAM surgen como una estrategia por medio de la cual se estimula la adopción de estilos de vida saludables, al considerar la educación, la actividad física y la alimentación del paciente como parte fundamental e indispensable del tratamiento, tal y como lo han difundido la Organización Mundial de la Salud y otras organizaciones expertas en la materia; por lo que desde 1995 la Secretaría de Salud de México, a través del Programa de Salud del Adulto y el Anciano del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades (CENAVECE) implementó los GAM, ante el reto de hacer frente a los problemas de diabetes tipo 2, hipertensión arterial y obesidad, así como a sus complicaciones.

Los GAM se constituyen como resultado de la organización de los propios pacientes, que bajo la supervisión médica y con el apoyo de los servicios de salud, sirven de escenario para la capacitación necesaria para el control de la diabetes, la hipertensión y la obesidad. La organización de los pacientes contribuye a hacer más efectiva la intervención médica, reforzando la adhesión al tratamiento y el cumplimiento de las orientaciones del equipo de salud.

Un GAM bien organizado es aquel en el que cada uno de sus miembros recibe el debido reconocimiento por sus logros en el control de la enfermedad. De esa manera se fortalece la autoestima de cada paciente. El GAM permite el intercambio de experiencias entre los pacientes; esta retroalimentación facilita la adopción de los cambios conductuales requeridos para el control de la enfermedad. La principal función del GAM es garantizar a cada uno de sus integrantes un buen control metabólico. Las actividades que se realizan en los GAM, son las siguientes:

1. organizar cursos y talleres de capacitación para los pacientes,
2. automonitoreo y cumplimiento de metas de tratamiento,
3. aprendizaje práctico de estilos de vida saludables,
4. adquisición de recursos propios,
5. prevención y detección de diabetes e hipertensión arterial en familiares y a nivel comunitario.

El GAM se evalúa con el fin de conocer el avance de sus conocimientos, habilidades y destrezas adquiridos, los cuales les permitieron modificar su conducta para el control de su enfermedad, expresado a través de sus metas de tratamiento.

Se cuenta con un Formato de Registro Mensual de Metas de Tratamiento, el cual debe ser llenado por el responsable o coordinador del GAM. Estos datos se registran de manera mensual. Actualmente, contamos con 9 157 GAM en toda la república mexicana, así como 259 850 integrantes; según el



último informe del Sistema de Información en Salud (SIS), de noviembre de 2004.

Nos encontramos en la fase de acreditación de dichos grupos, para ellos se han establecido los lineamientos siguientes:

Requisitos para participar en la acreditación de los GAM

- a. Estar registrado en el SIS.
- b. Contar con acta de integración del GAM.

- c. Disponer del registro mensual de las metas de tratamiento en el formato correspondiente, previo a la acreditación (por lo menos contar con 3 meses consecutivos).

d. Contar con un mínimo de 20 integrantes (en caso de menos integrantes, justificarlo).

- e. El grupo deberá contar con un coordinador médico o paramédico.

f. Insumos necesarios para el funcionamiento del grupo (glucómetro, tiras reactivas, báscula, baumanómetro, estetoscopio).

g. Módulo PROESA de apoyo funcionando. Si no se cuenta con un módulo, estar coordinado con otras instituciones, como apoyo para realizar actividad física (instalaciones, instructores, etc.).

h. Lineamientos para la prevención primaria de diabetes mellitus e hipertensión arterial (documentos básicos, normas, documentos de consulta, documentos opcionales).

- i. Solicitar la acreditación a nivel jurisdiccional, estatal o nacional, según corresponda.

Requisitos para acreditar GAM

1. Cubrir satisfactoriamente con los requisitos de participación.
2. Presentar el Registro Mensual de Metas de Tratamiento en el formato correspondiente, previo a la acreditación (por lo menos contar con 3 meses consecutivos).

3. Deberán estar, al momento de la acreditación (al tercer mes), mínimo el 85% de los integrantes registrados en el formato de Registro Mensual de Metas de Tratamiento en la evaluación inicial (primer mes).

4. Disminución del 3% del peso corporal grupal o disminución de 2 cm de cintura.

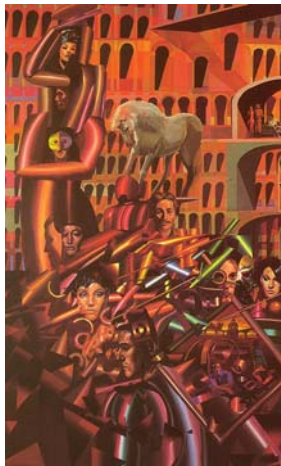
5. Promedio grupal de glucosa menor de 140 mg/dl.

6. Promedio grupal de presión arterial menor de 140/90 mm Hg (en caso de ser hipertensos).

Requisitos para reacreditación de GAM

- a. Cubrir satisfactoriamente con los requisitos de participación.
- b. Presentar el Registro Mensual de Metas de Tratamiento en el formato correspondiente, previo a la reacreditación (por lo menos contar con 6 meses consecutivos).

c. Deberán estar, al momento de la reacreditación, mínimo el 70% de los integrantes registrados en el formato de Registro Mensual de Metas de Tratamiento en la evaluación inicial (primer mes).



d. Disminución del 5% del peso corporal grupal o más del peso inicial o más de 2.5 cm de cintura.

e. Promedio grupal de glucosa menor de 140 mg/dl.

f. Promedio grupal de presión arterial menor de 140/90 mm Hg (en caso de ser hipertensos).

Requisitos para GAM de excelencia

1. Cubrir satisfactoriamente con los requisitos de participación.

2. Presentar el Registro Mensual de Metas de Tratamiento en el formato correspondiente, previo a la

reacreditación (por lo menos contar con 1 año consecutivo).

3. Deberán estar al momento de la reacreditación, mínimo el 80% de los integrantes registrados en el formato de Registro Mensual de Metas de Tratamiento en la evaluación inicial (primer mes).

4. Disminución del 10% del peso corporal o más del peso inicial o más de 5 cm de cintura.

5. Promedio grupal de 7% de hemoglobina glicosilada.

6. Promedio grupal de presión arterial menor de 130/85 mm Hg (en caso de ser hipertensos).

### ¿Cómo se realizan el monitoreo y la vigilancia de las complicaciones en los pacientes que acuden al grupo?

En los intervalos entre las consultas médicas es importante que el paciente haga determinaciones de sus niveles de glucosa, presión arterial y peso corporal para conocer si está logrando el control de su enfermedad, y asimismo ser testigo del avance de las metas de tratamiento. Los GAM son el escenario ideal para realizar este monitoreo, ya que un gran número de sus integrantes carecen de los recursos económicos suficientes para hacerlo por cuenta propia.

### ¿Cuáles son los objetivos a cumplir dentro del GAM?

1. Garantizar que cada uno de los integrantes reciba capacitación (conocimientos, habilidades y destrezas) indispensables para el buen control de la enfermedad.

2. Contribuir a la prevención y manejo de la diabetes, hipertensión arterial y obesidad.

3. Favorecer la reducción de la morbilidad y mortalidad prematuras en enfermedades crónico-degenerativas, principalmente diabetes e hipertensión arterial.

La participación en el GAM, debe ser sinónimo de buen control metabólico, gracias al cumplimiento sostenido de las metas de tratamiento: glucosa en ayunas, presión arterial, peso corporal, circunferencia de cintura, entre otras. Se han desarrollado diversas estrategias educativas para el logro de estos objetivos: enseñanza centrada en el paciente; autoaprendizaje activo: "aprender haciendo"; trabajo en pequeños grupos; solución de problemas.

La educación del paciente tiene dos objetivos principales: ayudar a lograr cambios permanentes en el estilo de vida y adquirir habilidades y destrezas para el autocuidado.

### ¿Cómo repercute la acción educativa de los GAM en los costos sanitarios?

Hasta el momento no contamos con dichos informes; sin embargo, podemos estimar que existe un ahorro del 30% en medicamentos y una disminución del 5% al 10% en el retraso y prevención de complicaciones de la enfermedad.

### ¿Cuáles serían los ajustes necesarios para realizar dentro del programa de los GAM?

\* Avanzar en la acreditación de los GAM, así como en la sistematización de su seguimiento, con el objetivo de lograr un mejor control metabólico de sus integrantes y retrasar las complicaciones de las personas que ya son diabéticas o hipertensas.

\* Respecto del tipo de integrantes de los GAM, no se ha logrado la incorporación de los familiares de manera significativa. Por lo tanto, será necesario seguir insistiendo a fin de lograr su presencia.

\* Es necesario difundir los resultados que se obtienen en los GAM y enfatizar la bondad del programa educativo que se imparte en los grupos, a fin de establecer mecanismos que permitan incorporar al 80% de los pacientes (diabéticos, hipertensos, diabéticos e hipertensos y obesos, principalmente) que están bajo tratamiento en la Secretaría de Salud de México.

\* Buscar y apoyar estrategias que permitan incorporar un mayor número de hombres.

\* Fortalecer la capacitación, con especial interés en el tratamiento no farmacológico (alimentación y actividad física).

### ¿De qué manera se realiza el seguimiento de pacientes que han abandonado el grupo?

Cuando un paciente abandona el GAM, el personal de trabajo social y, de no existir éste, el de enfermería es el encargado de realizar el seguimiento a nuestros pacientes; se los motiva por medio de invitaciones a actividades recreativas, sociales, permitiendo la convivencia de los pacientes entre sí y con los miembros del equipo de salud. De esta manera se ayuda a resolver aspectos emocionales y afectivos que acompañan la enfermedad y el paciente siente la necesidad de volver a integrarse al grupo.

### ¿Cuál es la estrategia a implementar para disminuir la obesidad?

La estrategia fundamental de los pacientes obesos dentro de los GAM es la educación, lograr un buen control metabólico mediante la adopción de estilos de vida saludables (actividad física y alimentación sana) implementando esta estrategia como parte fundamental e indispensable del tratamiento.

La prevalencia de obesidad en la población mexicana de 20 años y más es de 24.2%, tomando como punto de corte un índice de masa corporal +30. Es de suma importancia poner atención a la obesidad, ya que representa un determinante de gran peso para el desarrollo de la diabetes e hipertensión arterial, o bien puede ser un factor que agrava o dificulta el control de dichos padecimientos.

Uno de los propósitos de los GAM es realizar una evaluación del paciente obeso, la cual debe considerar tres puntos clave: saber si el tratamiento está indicado, si el tratamiento es seguro para el paciente y si el paciente está listo y motivado para perder peso. Antes de comenzar un programa de pérdida de peso, los pacientes deben ser evaluados en relación con el número y gravedad de factores de riesgo cardiovascular.

Existen exámenes básicos de laboratorio: biometría hemática completa, química sanguínea: urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, glucemia, examen general de orina; también otros específicos, como las pruebas de función tiroidea, función hepática, cortisol, hormonas sexuales.

La antropometría es un método sencillo, barato, no invasivo, disponible y utilizado a nivel mundial para evaluar el estado nutricional de sujetos de todas las edades y predecir la salud, rendimiento y supervivencia de los individuos. En la mayoría de los estudios que emplean antropometría, las mediciones de peso, talla y últimamente circunferencia de cintura son los indicadores registrados con mayor frecuencia, por su relativa facilidad, precisión y exactitud con que pueden ser medidos.

La circunferencia de cintura o abdomen y el IMC deben medirse no sólo para la evaluación inicial de la obesidad, sino también para monitorear la eficacia del tratamiento. La circunferencia de cintura es la herramienta más práctica que un médico puede utilizar para evaluar la grasa abdominal del paciente y durante el control del peso.

Una evaluación del estado de riesgo del paciente incluye determinar el grado de sobrepeso u obesidad utilizando el IMC, presencia de obesidad abdominal utilizando circunferencia de cintura y presencia de factores de riesgo concomitantes.

Además de ser un problema estético, la obesidad es una enfermedad, un factor de riesgo cardiovascular y de padecer diabetes tipo 2 que requiere una intervención integral, un verdadero cambio en los estilos de vida.

La prevención de la obesidad a través de perder peso y



mantenerlo tiene claros beneficios para la salud física y mental tanto de individuos como de poblaciones. La alimentación saludable y el incremento en la actividad física son los factores ambientales que, si son adoptados por los individuos o poblaciones, ayudarán al control y la prevención de la obesidad. Estas medidas son consideradas las dos intervenciones prioritarias en salud pública. Desde luego, tomando en cuenta los elementos culturales, económicos, sociales y ambientales de la población; sin olvidar la corresponsabilidad en el control de la obesidad con la comunidad, la industria alimentaria, el sector educativo y los medios de comunicación. Desde una perspectiva individual, el tratamiento farmacológico tiene indicaciones precisas, constituyendo una herramienta útil en el manejo de la obesidad.

Los Grupos de Ayuda Mutua día a día se posicionan como una estrategia fundamental en la línea educativa para mejorar

el control de la enfermedad, ya que las personas con diabetes o hipertensión y sus familiares juegan un papel activo en el cumplimiento del tratamiento, así como en la prevención y control de la enfermedad. A diferencia con lo informado en el SIS, en los GAM se logran beneficios mayores en el control de las personas con diabetes o hipertensión, gracias a la dinámica grupal y actividades de control que desarrollan (alimentación saludable y actividad física).



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/dat046/05n21025.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/05n21025.htm)

## Destacan las características de las infecciones causadas por enterococos

### *The characteristics of infections caused by enterococcus are highlighted*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

**“El aumento en las infecciones hospitalarias causadas por enterococos es, al menos en parte, debido a la amplia variedad de características de resistencia intrínsecas y adquiridas de esta especie.”**

Entrevista exclusiva a

**Aída Monterisi**

Jefe Departamento Bacteriología, Laboratorio Central

Institución: Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba, Córdoba, Argentina

Página de la autora: [www.siicsalud.com/dato/dat046/06124010a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/06124010a.htm)

#### Introducción

Los enterococos son parte de la flora habitual del intestino, tracto genital y cavidad oral. Estos organismos comensales actúan como patógenos oportunistas, particularmente en pacientes añosos con enfermedades subyacentes graves y en aquellos inmunocomprometidos que han estado hospitalizados por períodos prolongados, en los que se usaron dispositivos invasivos o que recibieron terapia antimicrobiana de amplio espectro. La mayoría de los aislamientos clínicos representan organismos colonizantes más que infectantes; sin embargo, y a pesar de su baja virulencia, pueden ser causantes de infecciones del tracto urinario, sangre, abdomen, heridas y catéteres. Estos microorganismos se han convertido actualmente en notorios patógenos nosocomiales.

La trascendencia clínica de estas bacterias se debe fundamentalmente a su resistencia intrínseca a un gran número de antibióticos y a su habilidad natural para adquirir, acumular y compartir elementos extracromosómicos que codifican factores de virulencia o genes de resistencia a los antimicrobianos, dándoles ventaja para sobrevivir en condiciones inusuales de estrés ambiental.

Actualmente hay más de veinte especies reconocidas de enterococos; las dos especies mayormente patógenas en humanos son *E. faecalis* y *E. faecium*, las cuales dan cuenta del 80% al 90% y del 10% al 15% de las infecciones, respectivamente.

Estos organismos grampositivos son usualmente resistentes a múltiples antimicrobianos como polimixinas, lincosamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, cefalosporinas y tienen actividad reducida frente a agentes activos contra la pared celular como los betalactámicos y la vancomicina. Comparados con los estreptococos, los enterococos son relativamente más resistentes a



los betalactámicos, siendo *E. faecium* la especie más resistente. Debido a que la mayoría de los enterococos son tolerantes a la acción bactericida de los betalactámicos y glucopéptidos, es necesaria la sinergia bactericida entre alguno de estos anti-bióticos y un aminoglucósido para tratar las infecciones más graves, como endocarditis y meningitis.

Las infecciones causadas por *E. faecium* altamente resistente a betalactámicos han sido tratadas exitosamente con vancomicina durante casi treinta años. La emergencia de *E. faecium* y *E. faecalis* resistentes a vancomicina en la década del '80 fue seguida por un incremento en la frecuencia de recuperación de estas especies en diversos hospitales. Subsecuentemente, los enterococos resistentes a vancomicina se diseminaron con inusitada rapidez y son hoy causa común de infecciones difíciles de tratar en diversas regiones del planeta.

#### **¿Qué porcentaje de infecciones nosocomiales son causadas por enterococos y a qué factor se atribuye la resistencia elevada a los aminoglucósidos?**

Históricamente los enterococos fueron considerados patógenos débiles, casi desprovistos de factores de virulencia. Sin embargo, en las décadas de 1970 y 1980 se establecieron como importantes agentes causales de infecciones nosocomiales. Actualmente son los segundos agentes más frecuentemente recuperados, luego de *E. coli*, en infecciones del tracto urinario e infecciones de heridas y son la tercera causa de bacteriemia intrahospitalaria en EE.UU. Hay informes que señalan al enterococo como agente causante de más del 12% de la totalidad de las infecciones nosocomiales. El aumento en las infecciones hospitalarias causadas por enterococos es, al menos en parte,

debido a la amplia variedad de características de resistencia intrínsecas y adquiridas de esta especie.

Los enterococos se adaptaron muy bien a la supervivencia en los hospitales, en donde la presión de selección de los antibióticos es muy fuerte. Estos microorganismos constituyen un gran reservorio de genes de resistencia, son muy ubicuos y tienen gran capacidad de intercambiar material genético. Ellos adquieren resistencia a los aminoglicósidos por mutaciones cromosómicas o por inactivación enzimática, este último es el mecanismo más frecuente en aislamientos clínicos, y está mediado generalmente por plásmidos.

En nuestro estudio, el perfil de resistencia más frecuente en *E. faecalis* fue resistencia simultánea a gentamicina y estreptomicina, con 40.3%. Varios países informaron altos niveles de resistencia a gentamicina (mayor del 20%), incluyendo aislamientos de sangre; sin embargo, la incidencia varía dependiendo de cada hospital y área geográfica en particular.

En la Argentina, en 1999 y 2000, el Sistema Informático de Resistencia (Subcomisión de Antimicrobianos de SADEBAC, Asociación Argentina de Microbiología) informó resistencia de alto nivel a gentamicina, de 37% y 31%, respectivamente, en aislamientos intrahospitalarios de *E. faecalis*.

#### ¿Cuál es el esquema terapéutico para el tratamiento de la infección urinaria por *E. faecalis*?

Las infecciones urinarias en pacientes ambulatorios pueden ser tratadas exitosamente con monodrogas como ampicilina o amoxicilina. La nitrofurantoina también puede ser útil. La actividad de las nuevas quinolonas fluoradas sobre los enterococos es marginal y éstas sólo serían útiles en caso de infecciones mixtas (enterococos y bacilos gramnegativos) por bacterias sensibles.

En el caso de pacientes hospitalizados con enterococos moderadamente resistentes a ampicilina (CIM  $\leq$  64  $\mu$ g/ml) se deberían considerar altas dosis de ampicilina  $\pm$  gentamicina. Ante la aparición de *E. faecium* resistente a vancomicina y ampicilina se debería considerar el uso de quinupristina-dalfopristina y linezolid, aunque debe recordarse que ambas drogas presentan actividad bacteriostática y no bactericida frente a enterococos; otros esquemas terapéuticos incluyen doxiciclina, cloranfenicol o quinolonas fluoradas combinadas con otras drogas.

#### ¿Pudo determinarse qué especie de enterococo es más frecuente en pacientes hospitalizados?

En nuestro estudio, *E. faecalis* fue la especie más frecuentemente aislada en pacientes hospitalizados. Esta especie fue encontrada en mayores porcentajes en aislamientos urinarios, de herida quirúrgica, abscesos y sangre. La única muestra clínica en que *E. faecium* igualó en porcentaje a *E. faecalis* fue líquido abdominal, el cual en la mayoría de los casos correspondió a muestras intraoperatorias de pacientes ambulatorios con cuadros de abdomen agudo.

*E. faecalis*, pese a permanecer sensible a ampicilina y vancomicina, continúa siendo la especie encontrada con más frecuencia, dando cuenta de más del 70% de las infecciones enterocócicas. Las razones de la disparidad en el número de infecciones causadas por *E. faecalis* y *E. faecium* no son bien conocidas. Una explicación podría ser que *E. faecalis* es más abundante en el tracto gastrointestinal humano. Otra explicación sería la virulencia aumentada de esta especie, una probabilidad sobre la que hay algunos indicios.

#### ¿A qué atribuye la baja frecuencia de bacteriemia hallada en el estudio?

Debido a que: a) durante el período estudiado la realización de hemocultivos fue ininterrumpida; b) es norma en nuestro hospital solicitar hemocultivos seriados en todo paciente con fiebre, y c) se toman dos muestras de sangre de 10 ml cada una, que se inoculan en frascos de hemocultivo para aerobios y anaerobios de 100 ml, efectuándose a las 24 horas los repiques



correspondientes; sabemos que la baja prevalencia de bacteriemias en este estudio es real.

Estudios de corte similares efectuados en diversos países (EE.UU., Alemania, Sudáfrica y Bélgica) arrojan porcentajes de prevalencia que oscilan entre 7% y 17%. La baja frecuencia de bacteriemia encontrada en nuestro estudio podría ser debida al menor número de aislamientos estudiados (144 vs. 705, 730, 274 y 472) o bien al hecho de que la naturaleza y la etiología de las infecciones hospitalarias varían ampliamente entre diferentes países, regiones y aun entre diferentes centros asistenciales.

#### ¿Cómo se disminuye la incidencia de infecciones nosocomiales por enterococos?

El incremento en la incidencia de las infecciones nosocomiales causadas por enterococos es en parte debido a la gran variedad de mecanismos de resistencia intrínsecos y adquiridos de esta especie. Consecuentemente, los enterococos están bien adaptados a sobrevivir en los hospitales donde la presión de selección antibiótica es muy fuerte.

Estudios epidemiológicos sugieren que la diseminación entre pacientes puede tener lugar a través de las manos del personal o del instrumental médico. La transmisión entre hospitales probablemente se produzca a través de pacientes con colonización prolongada. Entre los factores de riesgo para adquirir infección enterocócica figuran: terapia previa con antibióticos (cefalosporinas, carbapenémicos, clindamicina, metronidazol, etc.), internación prolongada, exposición a instrumental médico contaminado, enfermedades crónicas o malignas y pacientes trasplantados.

Las recomendaciones para disminuir las infecciones nosocomiales incluyen: la restricción del uso inapropiado de antimicrobianos, el uso de guantes por parte del personal, el lavado de manos con jabón antiséptico o alcohol y la desinfección del instrumental utilizado por varios pacientes.

#### Conclusión

Los enterococos están bien adaptados para sobrevivir y persistir en una variedad de ambientes adversos, incluyendo sitios de infección y superficies inanimadas. La rápida emergencia de la resistencia a los antimicrobianos sin lugar a dudas también contribuye a su emergencia como patógenos nosocomiales prominentes, entre los más difíciles de tratar. La comprensión de la patogénesis de la infección enterocócica está, sin embargo, en sus primeros pasos, en gran parte debido a que estos microorganismos comensales no encajan en el modelo de lo que ha emergido como un concepto moderno de patogénesis.

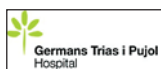
Estos microorganismos no son altamente toxigénicos, ni sumamente invasivos ni muy infectivos; sin embargo, pueden causar una gran variedad de enfermedades, lo que remarca lo inadecuado de los preceptos de patogénesis existentes.



Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dato046/0624010.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dato046/0624010.htm)

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición. Las versiones completas de los trabajos de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 31 de agosto de 2006, en las páginas de [www.siic.info](http://www.siic.info) que se indican al pie de cada resumen.

Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.



### Sensibilización al látex en personal sanitario



María Esteve Pardo, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Numerosos materiales empleados actualmente en el ámbito doméstico y profesional están compuestos de látex. El contacto físico repetido con el látex favorece la posibilidad de desarrollar una respuesta inmunitaria y ésta es especialmente problemática en el personal sanitario que debe utilizar guantes diariamente. Las principales vías de exposición al látex son por contacto directo o mediante aerosoles. Las reacciones de hipersensibilidad al látex pueden ser localizadas o sistémicas e incluyen dermatitis, conjuntivitis, rinitis, urticaria, angioedema, asma y anafilaxia. Cuando el sistema inmune se sensibiliza ya no existe un nivel de exposición al látex seguro y los trabajadores están en riesgo de reacciones alérgicas graves. El único tratamiento eficaz en estos casos es evitar la exposición al látex en el lugar de trabajo. Las personas atópicas, con una tendencia a sufrir condiciones alérgicas múltiples, así como las que presentan alergia a ciertos alimentos o cosméticos tienen un riesgo mayor de presentar sensibilización al látex. Una mayor intensidad y duración de exposición laboral a este alérgeno también se asocia a un incremento del riesgo de presentar sensibilización. Los trabajadores de alto riesgo deberán ser evaluados para identificar síntomas relacionados con la exposición. La detección temprana de estos síntomas es esencial para la prevención de efectos a largo plazo sobre la salud de los trabajadores.

Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/143/187.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/143/187.htm)  
Extensión aproximada: 6 páginas

### Efectividad, toxicidad y pronóstico potencial de la quimioterapia en el linfoma de Hodgkin



Paolo Gobbi, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Università di Pavia, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italia

**Antecedentes:** La quimioterapia con vinblastina, bleomicina y metrotexato (VBM) asociada a la irradiación constituye una combinación terapéutica efectiva en el estadio temprano del linfoma de Hodgkin, aunque se publicaron resultados contradictorios respecto de la toxicidad y la indicación adecuada de esta asociación. **Pacientes y métodos:** El GISL trató y evaluó –en dos ensayos clínicos– 169 pacientes en fases tempranas de la enfermedad de Hodgkin con presentación favorable. En el primer estudio (MH-1), realizado entre 1995 y 1998, 87 pacientes fueron medicados con el esquema VBM original asociado a radioterapia de campo extendido (EF-RT). En el ensayo siguiente (MH-1b), llevado a cabo entre 1996 y 2004, se incrementaron las dosis de vinblastina y metrotexato, se redujeron las de bleomicina y se administró una pequeña cantidad de prednisona junto con la infusión de cualquier droga antitumoral (VbMp); la irradiación se limitó solamente a los sitios afectados (IF-RT) y debía comenzar al menos 25 días después de la finalización de la quimioterapia. De los 82 pacientes tratados con el protocolo MH-1b, 67 tenían 65 años o menos (MH-1b < 65) y 15 eran mayores (MH-1b > 65). **Resultados:** La remisión completa fue obtenida por 96%, 91% y 80% de los pacientes de los estudios MH-1, MH-1b < 65 y MH-1b > 65, respectivamente; las tasas de recaída fueron del

12%, 9% y 0 y las medianas de los períodos de seguimiento de 111, 55 y 49 meses. Para la totalidad del grupo MH-1, la toxicidad pulmonar fue aceptable y más grave cuando la quimioterapia siguió a la radioterapia y no a la inversa. En el grupo M-1b < 65, estas toxicidades fueron mitigadas y en el MH-1b > 65, 3 de 15 pacientes fueron afectados por infecciones graves. **Conclusiones:** La VbMp seguida de radioterapia del campo afectado presenta una toxicidad hematológica y pulmonar casi nula. El protocolo modificado pareció tan efectivo como el original VBM + EF-RT y las diferencias fueron mínimas y estadísticamente no significativas. En fases de investigación se estudia el agregado de ciclofosfamida al régimen VbMp con el fin de mejorar su poder citodestructor. El objetivo está constituido por la curación, incluso de las formas tempranas y no favorables de la enfermedad, a través de la aplicación de radioterapia exclusivamente a los sitios afectados y evitar el riesgo de cardiotoxicidad tardía que se observa en las asociaciones con antracilinas.

Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/143/188.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/143/188.htm)  
Extensión aproximada: 10 páginas

### La hipotensión luego del ejercicio es diferente entre las mujeres de raza blanca y las de raza negra



Linda Pescatello, Columnista Experto de SIIC  
Institución: University of Connecticut, Storrs, EE.UU.

Examinamos el efecto agudo que provoca el ejercicio sobre la presión arterial (PA) determinada en forma ambulatoria en mujeres premenopáusicas de raza blanca (n = 18) y de raza negra (n = 15) con valores de PA normales (n = 21) y elevados (n = 12). Las participantes efectuaron sesiones de 40 minutos de ejercicios o de control. Antes, durante y después del control y de la realización de los ejercicios se determinó la PA y los valores hormonales. El análisis mediante RMANCOVA examinó si la PA y las hormonas fueron diferentes en el tiempo y entre los diferentes grupos étnicos, los de PA y los experimentales. El análisis por regresión múltiple evaluó los mediadores hormonales de la PA posteriores al ejercicio. Luego de la actividad física en las mujeres hipertensas de raza blanca, el valor promedio diario de la presión sistólica (PAS) y de la diastólica (PAD) disminuyó 11.0 mm Hg y 8.2 mm Hg, respectivamente (p < 0.05). En las participantes hipertensas de raza negra, el promedio diario de la PAS aumentó 12.5 mm Hg (p < 0.001) luego del ejercicio, mientras que la PAD promedio se mantuvo estable antes y después del ejercicio. La PAS y la PAD diarias en las mujeres de raza blanca y normotensas fueron similares antes de la realización de los ejercicios en comparación con las cifras obtenidas luego de éstos. En las mujeres normotensas de raza negra, la PAS diaria promedio se incrementó 6.3 mm Hg luego del ejercicio (p < 0.001) y no se observaron cambios en la PAD. Entre las mujeres de raza negra, la hipertensión y el descenso de la insulina durante el ejercicio explicaron el 85.6% de la respuesta de la PAS luego de la práctica (p < 0.001). Entre las de raza blanca, la hipertensión y los valores basales plasmáticos de renina representaron el 53.3% de la respuesta de la PAS posterior al ejercicio (p < 0.01). El ejercicio redujo en forma aguda la PA diaria entre las participantes hipertensas de raza blanca pero no entre las mujeres de origen afroamericano con PA elevada.

Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/143/189.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/143/189.htm)  
Extensión aproximada: 15 páginas



## O tratamento com benznidazol promove mudanças no compartimento linfóide de camundongos infectados pelo *Trypanosoma cruzi*



Bianca Perdigão Olivieri, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Instituto Oswaldo Cruz/Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

A doença de Chagas é considerada uma doença endêmica em muitos países da América Latina. O benznidazol (N-benzil-2-nitroimidazol acetamida) é utilizado para a terapia desta doença, e o conceito de que o sucesso da terapia envolva a participação do sistema imune foi proposto. Neste texto, será feita a revisão dos principais resultados obtidos por nosso grupo no que diz respeito ao impacto da terapia com benznidazol sobre as principais populações linfocitárias presentes em órgãos linfóides durante a infecção experimental por *T. cruzi*. O tratamento com benznidazol atenuou as principais alterações observadas no timo, havendo redução da atrofia tímica e da eliminação de timócitos, concomitante ao restabelecimento do fenótipo normal com maioria de células imaturas CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, além da prevenção de depósitos de moléculas de matriz extracelular. Estes dados sugerem a preservação do compartimento linfóide central. De forma surpreendente, detectamos aumento na massa e celularidade do baço de camundongos infectados e tratados por benznidazol, relacionado à expansão preferencial de linfócitos T CD8<sup>+</sup> com fenótipo efetor/memória. Além disso, houve modificação na relação CD4:CD8 e redução na frequência de apoptose. Em resumo, o tratamento com benznidazol interrompeu não apenas a replicação parasitária, mas também originou novos mecanismos regulatórios ocasionando mudanças na resposta imune.

Artículo completo: [www.siiic.info/saludiciencia/143/190.htm](http://www.siiic.info/saludiciencia/143/190.htm)  
Extensión aproximada: 10 páginas



## Inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina



Jovan P. Antovic, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Department of Surgical Sciences, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia

El inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI) es otro vínculo, descrito recientemente, entre la coagulación y la fibrinólisis. Su proenzima pro-TAFI (procarboxipeptidasa U, procarboxipeptidasa B plasmática) es una glucoproteína sintetizada en el hígado como un prepro péptido compuesto por 423 aminoácidos con un peso molecular de 55 kD. La pro-TAFI es activada por tripsina, plasmina y, más eficientemente, por el complejo trombina/trombomodulina, lo que genera la forma activa de la enzima TAFI (carboxipeptidasa U, B). El TAFI es altamente inestable, con una vida media de solamente 10 minutos a 37°C debido a la inestabilidad proteolítica y a su degradación dependiente de la temperatura. El TAFI disminuye la fibrinólisis mediante el clivaje de arginina y lisina del extremo carboxiterminal de la fibrina y limita tanto la unión con el plasminógeno como la formación de plasmina. El TAFI es dependiente de la generación de trombina y, en consecuencia, los trastornos que involucran un aumento o una disminución de ésta (como la resistencia a la proteína C-reactiva, en el primero de los casos, y la hemofilia, en el segundo) pueden inducir cambios en los niveles de formas diferentes del TAFI y, mediante la influencia sobre la fibrinólisis, alterar la estabilidad de los coágulos. Además, se describió el papel del TAFI como potencial factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Para finalizar, se vio que el TAFI cambia en patologías asociadas con inflamación, en los trastornos lipídicos asociados con la aterosclerosis y en la curación o cicatrización de las heridas. Sin embargo, su papel definitivo sobre distintos trastornos debe aún ser probado. Es por ello que en el futuro cercano los

objetivos de la investigación de esta molécula proteica deberían ser tanto la determinación de su papel como los esfuerzos necesarios para el desarrollo de métodos precisos y confiables para la determinación *ex vivo* de la forma activa de la enzima (TAFI).

Artículo completo: [www.siiic.info/saludiciencia/143/191.htm](http://www.siiic.info/saludiciencia/143/191.htm)  
Extensión aproximada: 11 páginas

## Actualización en quelantes de fosfato libres de calcio

Mahmoud Loghman-Adham, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, EE.UU.

La retención de fosfatos y la hiperfosfatemia son complicaciones frecuentes de la etapa terminal de la enfermedad renal. Los trastornos del metabolismo del calcio y del fósforo contribuyen al aumento de la mortalidad cardiovascular en esta población de pacientes. Los quelantes de fosfato son prescritos frecuentemente para controlar la retención de estas moléculas. La hipercalcemia y la supresión marcada de la síntesis de la hormona paratiroidea constituyen reacciones adversas frecuentes asociadas a los quelantes de fosfato que contienen calcio. Aunque el acetato de calcio parece tener menos efectos deletéreos sobre estos parámetros, en la actualidad, la atención se centra en la producción de quelantes de fosfatos libres de calcio. El clorhidrato de sevelamer, una resina de intercambio iónico, fue el primer quelante de fosfato en ser aprobado para los enfermos en etapas terminales de enfermedad renal. Disminuye los niveles de fosfatos y la síntesis de hormona paratiroidea sin inducir hipercalcemia. Además, resulta beneficioso al reducir los niveles del colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad. Estudios recientes mostraron que el tratamiento con sevelamer se asoció con la estabilización de las calcificaciones de las arterias coronarias y que los quelantes de fosfato que contienen calcio pueden promover la progresión de estas calcificaciones. Sin embargo, el sevelamer es muy costoso, se precisan dosis relativamente elevadas y podría inducir acidosis metabólica. Recientemente, se aprobó el carbonato de lantano para ser utilizado como quelante de fosfatos. Es tan efectivo como el hidróxido de aluminio y no se asocia con complicaciones neurológicas u óseas. Al igual que el sevelamer, la incidencia observada de hipercalcemia es muy baja. Es generalmente bien tolerado y con reacciones adversas similares al placebo. El colestimide, otra resina de intercambio aniónico, originalmente formulada para el tratamiento de las hiperlipidemias, mostrado ser un quelante de fosfatos efectivo, aunque actualmente no está aprobado como tal.

Artículo completo: [www.siiic.info/saludiciencia/143/192.htm](http://www.siiic.info/saludiciencia/143/192.htm)  
Extensión aproximada: 7 páginas

## Estenose hipertrófica do piloro: uma abordagem clínica e radiológica

Sizenildo Silva Figueirêdo, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil

Estenose hipertrófica do piloro é uma condição comum em infantes com 2.12 semanas de idade e cuja causa permanece desconhecida. O diagnóstico clínico baseia-se na história de vômitos não-biliosos em jato, sinais de hiperperistalse gástrica e tumor pilórico palpável ao exame físico. Os autores ilustram os típicos achados desta alteração em seriografias do trato gastrointestinal superior e na ultra-sonografia abdominal. Critérios diagnósticos são descritos e as aplicações desses dois métodos são estabelecidos segundo a literatura vigente.

Artículo completo: [www.siiic.info/saludiciencia/143/193.htm](http://www.siiic.info/saludiciencia/143/193.htm)  
Extensión aproximada: 10 páginas





## Propuesta de un nuevo modelo de gestión clínica en medicina interna



Alejandro del Castillo Rueda, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

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

Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/143/194.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/143/194.htm)  
Extensión aproximada: 17 páginas



## Evaluación preoperatoria de los tumores cerebrales solitarios y malignos mediante espectroscopia por resonancia magnética y resonancia magnética de difusión ponderada



Nail Bulakbasi, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Gulhane Military Medical Academy, Ankara, Turquía

Se evaluaron en forma prospectiva 111 pacientes con tumores cerebrales malignos y solitarios (55 gliomas de bajo grado, 31 de alto grado, y 25 metástasis). Los gliomas fueron clasificados como de bajo y alto grado según NAA/Cho, Cho/Cr, Lac/Cr y CDANT ( $p < 0.001$ ). Un grado mayor de malignidad se asoció con Cho/Cr ( $r = 0.648$ ;  $p < 0.001$ ); Lac/Cr ( $r = 0.583$ ;  $p < 0.001$ ); NAA/Cho ( $r = -0.657$ ;  $p < 0.001$ ); y CDANT ( $r = -0.473$ ;  $p < 0.001$ ). Mientras que CDANT, Lip/Cr ( $p < 0.001$ ), NAA/Cho, Lac/Cr, CDANP y Cho/Cr ( $p < 0.05$ ) pudieron diferenciar las metástasis de los gliomas de bajo grado; NAA/Cho, Cho/Cr, Lip/Cr ( $p < 0.001$ ), NAA/Cr, Lac/Cr y CDANP ( $p < 0.05$ ) pudieron diferenciarlas de los gliomas de alto grado. Excepto por la relación Lip/Cr ( $p < 0.05$ ), ningún parámetro resultó de utilidad para diferenciar los gliomas de alto grado entre sí. Los gliomas no astrocíticos de bajo grado tuvieron relaciones Cho/Cr significativamente más elevadas que los astrocitomas de bajo grado ( $p < 0.05$ ). Además, los astrocitomas pilocíticos tuvieron relaciones NAA/Cho significativamente más elevadas pero menores CDANP que los astrocitomas difusos y los gliomas no astrocíticos de bajo grado. Los astrocitomas difusos también presentaron relaciones Lip/Cr más elevadas que los de tipo pilocítico, los gliomas no astrocíticos de bajo grado y los anaplásicos. En la diferenciación de los subgrupos tumorales, la correlación de Pearson más elevada se halló en la relación Lip/Cr ( $r = 0.685$ ;  $p < 0.001$ ), NAA/Cho

( $r = -0.567$ ;  $p < 0.001$ ), CDANP ( $r = 0.522$ ;  $p < 0.001$ ), Lac/Cr ( $r = 0.437$ ;  $p < 0.001$ ) y Cho/Cr ( $r = 0.395$ ;  $p < 0.001$ ). La espectroscopia por resonancia magnética y las imágenes de difusión ponderada pueden aportar información adicional a las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética para la diferenciación y estadificación de los tumores cerebrales malignos.

Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/143/195.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/143/195.htm)  
Extensión aproximada: 17 páginas

## Ciclooxigenasa 2: ¿Una nueva diana terapéutica en la aterosclerosis?



José A. Páramo, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Centro para la Investigación Médica Aplicada, Pamplona, España

La ciclooxigenasa 2 (COX-2), una enzima clave en la generación de prostaglandinas proinflamatorias, como PGE2, parece jugar un papel importante en diversas fases de la aterosclerosis. Resultados recientes de nuestro grupo indican que puede, asimismo, constituir un marcador no invasivo de riesgo aterosclerótico, al haberse detectado incremento de PGE2 en relación con los marcadores tradicionales de riesgo aterosclerótico y con el espesor íntima-media de la carótida, un marcador no invasivo de aterosclerosis subclínica. La posibilidad de modular la actividad de COX-2, o de prostaglandinas derivadas de su efecto, puede representar una nueva alternativa en la prevención y tratamiento de la aterosclerosis. Sin embargo, existe controversia sobre el empleo de inhibidores selectivos de COX-2 por su posible riesgo cardiovascular.

Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/143/196.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/143/196.htm)  
Extensión aproximada: 10 páginas

## Formación de un registro de pacientes como proyecto de investigación clínica para el estudio del fracaso renal agudo



Francisco Javier Lavilla Royo, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España

El desarrollo de un registro de pacientes con una determinada patología permite el análisis de ese problema desde diferentes puntos de vista, con la posibilidad de obtener consecuencias para la asistencia clínica. En nuestro centro se puso en práctica un registro de pacientes con fracaso renal agudo (FRA) en el que se incluyen aquellos casos con una oscilación de la cifra de creatinina mayor del 20%. Ese registro permitió realizar un análisis descriptivo del FRA en nuestra población desde un punto de vista etiológico (distinguiendo FRA renal, prerrenal, posrenal y mixto prerrenal y renal), clínico (valorando diuresis y comportamiento de los niveles de creatinina y urea), diagnóstico (analizando en orina marcadores analíticos de lesión glomerulotubular como la albúmina,  $\beta$ -2-microglobulina, n-acetilglucosaminidasa, e índices medidos con ecografía Doppler), terapéutico (valorando eficacia del empleo de dopamina, y la indicación y utilización de métodos de tratamiento sustitutivo) y pronóstico (determinando el índice de severidad individual –ISI– de Liaño). Se describió un FRA de alto riesgo de etiología multifactorial, oligúrico y con un metabolismo urémico mal controlado, con una afección parenquimatosa relevante, que necesita tratamiento sustitutivo, sobre todo con técnicas continuas, y con un mal índice pronóstico ISI.

Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/143/197.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/143/197.htm)  
Extensión aproximada: 13 páginas

• Crónicas de autores

Estudios iberoamericanos relevantes descritos por sus mismos autores. Los trabajos fueron recientemente editados en prestigiosas revistas biomédicas clasificadas por SIIC Data Bases.

Las páginas de [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com) que se indican a continuación de cada Crónica contienen información adicional relacionada con los autores: referencias bibliográficas, citas bibliográficas de trabajos anteriores del autor, domicilio de correspondencia, teléfono, correo electrónico, dirección de la revista en Internet, cita en Medline, cita en SIIC Data Bases, otros participantes de la investigación, palabras clave, especialidades, etc.

## O estímulo inotrópico da frequência cardíaca não é alterado no miocárdio atordado

Orlando Santana Jr.\*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 84(1):38-43, 2005

São Paulo, Brasil (especial para SIIC):

Este trabalho evidenciou que a depressão miocárdica pós-isquemia/reperfusão (DMPiR) não altera a resposta inotrópica e lusitropica dependentes da frequência cardíaca (FC).

Nove preparações de coração isolado de cães nutrido pelo sangue arterial de um outro cão tiveram a FC elevadas de 60 bpm a 200 bpm, em etapas de 20 bpm. As seguintes variáveis foram avaliadas antes (C) e depois (D) de 15 minutos de isquemia e 30 minutos de reperfusão: pressão desenvolvida durante a contração (PD), sua primeira derivada positiva (+dp/dt) e negativa (-dp/dt), tempo de pressão máxima (TPM), pressão de repouso (Pr) e tempo para a pressão desenvolvida regredir em 90% de seu valor máximo (TR90%). Os efeitos estimulantes da elevação da FC sobre o inotropismo e o relaxamento foram semelhantes em C e em D. Nas duas condições foram comparáveis o sentido e a intensidade das variações verificadas. Houve aumento de +dp/dt e da -dp/dt, redução do TPM e de TR90%. A PD não sofreu alteração e a Pr se elevou.



Os resultados confirmaram que: 1) as elevações da FC exercem efeito inotrópico positivo (efeito Bowditch) e 2) a ação depressora da isquemia/reperfusão não altera a ação estimulante do efeito Bowditch.

OSJ

Información adicional en: [www.siicsalud.com/dato/dat046/05n17016.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/05n17016.htm)

La edición en papel de *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2003. La revista es indizada en Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Embase, Lilacs (Bireme) y **SIIC Data Bases**.

[www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas\\_A3.htm#Arq\\_Bras\\_Cardiol](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_A3.htm#Arq_Bras_Cardiol)

\*OSJ se desempeña en el Departamento de Fisiología, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil.

## Detección de ADN fetal en plasma materno: aplicaciones al diagnóstico prenatal

Cristina González González\*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 53(3):307-314, Mar 2005

Madrid, España (especial para SIIC):

La existencia de ADN derivado de tumor en el plasma de los pacientes con cáncer inspiró a algunos investigadores a buscar otros tipos de ADN que podrían también circular en suero y plasma (Lo y col., 1997). A partir de este momento ha habido muchos grupos interesados trabajando en la posible aplicación de la detección de este ADN fetal, que supone entre un 3% a 6% del total de ADN materno, para evitar así el riesgo que suponen las técnicas invasivas que actualmente se utilizan.

El laboratorio de Genética de la Fundación Jiménez Díaz, en colaboración con el servicio de Ginecología y Obstetricia, desde mediados de los años '90 investiga técnicas no invasivas de diagnóstico prenatal. En una primera fase, con el aislamiento y análisis de células fetales en sangre materna mediante técnicas de FISH, y en los últimos años, con la detección de ADN fetal en sangre materna. Los primeros objetivos del estudio de ADN fetal en sangre materna fueron la optimización de las técnicas de extracción y amplificación de ADN, tanto en suero como en plasma, para la determinación de la fracción sanguínea idónea, así como las técnicas más sensibles para su estudio.

En esta primera parte se utilizaron 85 muestras de sangre periférica de mujeres gestantes desde la semana 10 a la semana 20 de gestación. De cada gestante se obtuvieron tanto muestras de suero como de plasma, se procedió a la extracción de ADN y a la detección del sexo fetal mediante amplificación de secuencias del cromosoma Y por PCR convencional con alto número de ciclos. El análisis de ADN fetal está limitado a la detección de secuencias paternas, ya que la coexistencia de ADN fetal y materno imposibilita su distinción. De este estudio pudimos concluir que la fracción óptima era el plasma (82% de aciertos en suero vs. 88% en plasma).

A partir de este primer estudio se realizó otro experimento para determinar una técnica más sensible para la detección de ADN fetal, para el que se utilizaron 81 muestras de gestantes entre la semana 10 y la semana 17 de gestación. Se utilizó la técnica de QF-PCR, basada en la detección de un fluorocromo en el producto de PCR, lo que aumenta la sensibilidad en la detección, ya que mostró un 92% de aciertos en la detección del sexo fetal en plasma. En paralelo, se realizó un estudio de seguimiento a lo largo del embarazo de una gestante de un feto femenino, a partir de la amplificación



de un marcador del cromosoma X, en el que pudimos detectar ADN fetal desde la semana 10 de gestación hasta 24 horas después del parto.

Las conclusiones obtenidas de estos estudios fueron que la detección de ADN fetal mejora con el avance de la gestación, lo que concuerda con los datos de otros grupos que afirman que las cantidades de ADN fetal aumentan a lo largo de la gestación y desaparecen tras el parto (Lo y col. 1998).

En la aplicación clínica de la detección de ADN fetal se intentó determinar el alcance de las técnicas utilizadas para enfermedades de herencia mendeliana. Se realizó con éxito un estudio para la detección de una mutación de fibrosis quística (Prenat Diagn 2002; 22:946-948), en 5 familias afectadas por corea de Huntington (Prenat Diagn 2003; 23:232-234) (Neurology 2003; 60(7):1214-1215), el diagnóstico fue correcto en 3 de los casos. Una de las últimas aplicaciones fue la determinación del factor RhD fetal en gestantes RhD negativo mediante PCR en tiempo real, en el que 18 de los 20 casos fueron diagnosticados correctamente. Esta última técnica utilizada ofrece la mayor sensibilidad en la detección de amplificados a partir de pequeñas cantidades de ADN, de manera rápida, fiable y con la mínima posibilidad de contaminación.

El análisis de ADN fetal en sangre materna abre muchas posibilidades en el campo del diagnóstico prenatal; sin embargo, la exclusividad del análisis de secuencias paternas, así como la escasa cantidad de ADN fetal presente en el plasma suponen aún un factor limitante. Estas técnicas son muy prometedoras, y aunque aun es necesaria más experiencia, en algunos casos determinados pueden ser una alternativa al diagnóstico prenatal convencional.

CGG

Información adicional en: [www.siicsalud.com/dato/crosic.php/73761](http://www.siicsalud.com/dato/crosic.php/73761)

La edición en papel de *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2003. La revista es indizada en **SIIC Data Bases**.

[www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas\\_J.htm#Journal\\_of\\_Histochemistry\\_Cytochemistry](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_J.htm#Journal_of_Histochemistry_Cytochemistry)

\*CGG se desempeña en Megalab, Genética Lab. Urgencias del Hospital San Rafael, Madrid, España.

## Cisticercosis humana en pacientes con patología mental crónica

Néstor W. Meza\*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en  
*American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 73(3):504-509, Sep 2005

Táchira, Venezuela (especial para SIIC):

La teniasis y la cisticercosis son infecciones ocasionadas por *Taenia solium* que prevalecen tanto en áreas urbanas como rurales, donde se asocian a prácticas tradicionales de crianza de cerdos, malas condiciones sanitarias e higiénicas, ignorancia y pobreza. El binomio teniasis/cisticercosis representa un grave problema de salud pública en países en desarrollo de América latina, África y Asia. En el hombre, la teniasis es generalmente asintomática; no obstante, la cisticercosis es una enfermedad pleomórfica. Este pleomorfismo se debe a diferencias en el número, localización y estado de los metacéstodes en cada individuo parasitado, así como en la variación que existe en la respuesta inmune frente al parásito. Es asintomático cuando el número de parásitos es escaso pero suele ser grave cuando, independientemente del número, los metacéstodes se localizan en el cerebro. Al localizarse en el sistema nervioso central produce la neurocisticercosis (NCC), una entidad clínica de evolución lenta que puede llegar a ser fatal. La sintomatología de la NCC se caracteriza por tres síndromes básicos: convulsiones, hipertensión endocraneana y trastornos psiquiátricos, que pueden presentarse combinados o de manera individual. Un estudio clínico integral junto a la interpretación correcta de las pruebas de neuroimágenes e inmunológicas permite el diagnóstico de la NCC. En un estudio reciente, nuestro grupo describió la existencia de cisticercosis en pacientes psiquiátricos hospitalizados. La detección de anticuerpos contra los antígenos del metacéstode de *Taenia solium* por Western blot en el 18.35% (29/158) de los casos estudiados, en comparación con un 1.57% (2/127) de resultados positivos en el grupo control, puso de manifiesto una elevada prevalencia de cisticercosis en individuos con patología mental. A pesar de que un alto número de pacientes presentaron manifestaciones clínicas asociadas a NCC, en ninguno de los casos la historia clínica refiere su valoración como entidad orgánica causal o asociada al cuadro psiquiátrico diagnosticado. Sin embargo, un diagnóstico de cisticercosis en el 18.35%



de los pacientes evaluados y una relación significativa con la sintomatología nos hace pensar que han contraído NCC. La infección puede ser la causa de las formas de enfermedad mental específicas y graves observadas. El diagnóstico diferencial de NCC debe hacerse rutinario en la valoración de enfermedades psiquiátricas en áreas endémicas, en inmigrantes y en viajeros provenientes de éstas, como ha sido recomendado por Tavares. Los pacientes con retraso mental mostraron mayor riesgo de exposición al parásito y a presentar cisticercosis, cuando estos riesgos fueron evaluados para cada uno de los subgrupos de alteraciones psiquiátricas. A estos pacientes las limitaciones cognoscitivas los han acompañado durante toda su vida y pueden documentar cómo estas limitaciones pueden tener un papel fundamental en el contacto con el parásito, cuando no existe una atención especial que compense su incapacidad de controlar adecuadamente sus actividades y conductas. Finalmente, la evaluación de la compleja asociación entre la cisticercosis sintomática y los diversos trastornos psiquiátricos requerirá numerosos estudios en series de pacientes psiquiátricos, enfocados en el diagnóstico temprano de la infección, en una valoración clínica integral y en el estudio de los diversos factores de riesgo que condicionan la aparición de la parasitosis.

NM

Información adicional en: [www.siicsalud.com/dato/crosiic.php/77790](http://www.siicsalud.com/dato/crosiic.php/77790)

La edición en papel de *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2005. La revista es indizada en el *Index Medicus*, *Biological Abstracts*, *Tropical Disease Bulletin*, **SIIC Data Bases** and *EMBASE/Excerpta Medica*.

[www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas\\_A.htm#Am%20J%20Trop%20Med%20Hyg](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_A.htm#Am%20J%20Trop%20Med%20Hyg)

\*NM se desempeña Escuela de Medicina de Táchira, Universidad de Los Andes, San Cristóbal, Venezuela.

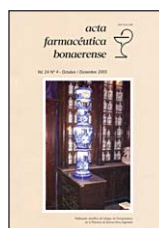
## Equivalencia farmacéutica de comprimidos que contienen 10 mg de diazepam

Maria Guillermina Volonté\*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en  
*Acta Farmacéutica Bonaerense* 24(3):388-394, Jul 2005

La Plata, Argentina (especial para SIIC):

Los equivalentes farmacéuticos están definidos por la OMS como aquellos productos que contienen la misma cantidad de principio activo, en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables, como por ejemplo: identidad, potencia, uniformidad de dosis, ensayo de disolución, perfil de disolución e información brindada sobre su conservación. Este último requisito es fundamental, ya que se considera que el concepto de intercambiabilidad de medicamentos es aplicable no sólo a la forma farmacéutica sino también a las instrucciones de uso y a las especificaciones de conservación en los envases. La investigación realizada en este trabajo se enmarca en un proyecto que aspira a determinar la equivalencia farmacéutica de aquellos medicamentos que, por sus implicancias farmacológicas y su alto consumo, requieren con mayor preponderancia esta evaluación. Por ello seleccionamos en este caso, diazepam, que es un derivado benzodiazepínico, ansiolítico de larga vida media, hipnosedante, antipánico, anticonvulsivo y antiépáptico. La muestra en estudio consistió en tantos envases como fueran necesarios para realizar los ensayos de calidad, todos del mismo lote, de cada una de las marcas que contienen diazepam, disponibles en las farmacias oficiales y hospitalarias, donde fueron adquiridos directamente. Esta forma de toma de muestra establece una independencia con respecto al laboratorio productor y representa exactamente los lotes de los productos que se encontraban disponibles para los pacientes, en el momento del estudio. Se analizaron comprimidos de las doce marcas disponibles, todas ellas dentro de su período de validez. El estudio de la información contenida en rótulos y prospectos se realizó en base a las indicaciones de la OMS. Los resultados de este análisis nos demuestran, en primer lugar, que existen productos donde no es coincidente la información brindada en la caja (envase secundario) con la del prospecto. Por otro lado, si tenemos en cuenta que el factor que más perjudica este principio activo es la luz, no todos los productos lo indican; ocurre lo mismo con la humedad, otro factor también importante en la conservación del diazepam. Respecto de la temperatura, si bien en todos los productos recomiendan protegerlo de la temperatura, no hay coincidencia en el rango de temperatura óptima para su conservación. Al respecto, nosotros consideramos que la indicación correcta debería ser "conservar entre 15°C y 30°C, protegido de la luz y la humedad", lo cual no crearía incertidumbre ni en los farmacéuticos



oficinales u hospitalarios, ni en los pacientes, respecto de cómo almacenar el producto.

En cuanto a los estándares de calidad, en nuestro estudio se comprobó que no todos los productos se comportan en forma similar. Si bien todos los productos contienen el principio activo y en la cantidad declarada, respecto de la disolución no se comportan en forma adecuada. Es sabido que para que el producto sea biodisponible no sólo deberá contener la cantidad que declara sino que ésta deberá liberarse y disolverse en el tracto gastrointestinal óptimamente. Uno de los productos presenta un perfil de disolución más bajo que los restantes, si bien luego de los 20 minutos iguala su comportamiento con los demás. A raíz de la creciente importancia que está tomando el considerar a los perfiles de disolución como un referente para establecer bioequivalencias, realizamos una comparación de los perfiles de disolución entre todos los productos con respecto al producto de referencia, establecido por las autoridades sanitarias, y que además presenta el perfil de disolución más alto, mediante una aproximación matemática utilizando un modelo independiente del proceso de disolución. Los resultados de este análisis nos demuestran que únicamente cuatro productos son similares con el producto de referencia. Teniendo en cuenta que la OMS en un documento reciente expresa que en determinados casos la comparación de los perfiles de disolución *in vitro* puede ser usada para evaluar bioequivalencias, de los resultados de nuestro estudio podríamos inferir, en principio, que siete de los productos analizados no asegurarían una correcta bioequivalencia con el producto de referencia, lo cual no estaría asegurando una efectiva respuesta terapéutica.

MGV

Información adicional en: [www.siicsalud.com/dato/crosiic.php/77727](http://www.siicsalud.com/dato/crosiic.php/77727)

La edición en papel de *Acta Farmacéutica Bonaerense*, ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 1996. La revista es indizada, *International Pharmaceutical Abstracts Service*, *BioScience Information Service*, *Periodica*, *International Pharmaceutical Technology & Product Manufacture Abstracts*, *EMBASE/Excerpta Medica*, *LILACS*, *LATINDEX* y **SIIC Data Bases**.

[www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas\\_A.htm#Acta%20Farmacéutica%20Bonaerense](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_A.htm#Acta%20Farmacéutica%20Bonaerense)

\*MGV se desempeña en la Cátedra de Ensayo y Valoración de Medicamentos, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. Buenos Aires, Argentina.

Descripción de pacientes que por sus características clínicas, de diagnóstico, forma de presentación infrecuente, imágenes radiológicas o estudios histopatológicos demostrativos puedan resultar de interés para nuestros lectores.

## Cáncer de paratiroides



Miguel Echenique Elizondo

Catedrático de Cirugía, Departamento de Cirugía, Universidad del País Vasco, San Sebastián, España

### Introducción

El carcinoma de paratiroides es un proceso raro e infrecuente. Representa el 1.5% (0.2% a 5.1%) de las causas de hiperparatiroidismo. La distribución por sexos es similar y su presentación es más frecuente en la cuarta década de la vida. La mayoría son casos esporádicos, aunque se han descrito algunas formas familiares. En una revisión del Colegio Americano de Cirujanos, entre 1985 y 1995<sup>1</sup> se encontraron 286 casos, tratados en los EE.UU. En la revisión efectuada en nuestro país y en la que participaron 193 servicios quirúrgicos de 340 consultados, se registraron 2 657 intervenciones por enfermedad paratiroidea, de las cuales 112 resultaron ser carcinomas paratiroides 4.2%.<sup>2</sup>

La mayoría de los pacientes con carcinoma de paratiroides presentan síntomas en el momento del diagnóstico. En algunos casos es posible palpar la tumoración. El riñón y el sistema esquelético presentan alteraciones secundarias al proceso bioquímico. Las cifras de calcio sérico, PTH y fosfatasa alcalina suelen estar marcadamente elevadas, en comparación con las de los pacientes con procesos paratiroides benignos.<sup>3</sup>

### Caso clínico

Mujer de 51 años con antecedentes de meningitis a los 4 años y arco aórtico derecho. En 1993 fue intervenida quirúrgicamente por hemorragia digestiva baja, secundaria a enfermedad de Castleman (hiperplasia angiofolicular linfoide localizada) y se le practicó sigmoidectomía. Además presenta miopía magna bilateral; alteración del perfil bioquímico hepático con serología viral negativa, anticuerpos antimitocondriales y anti-LKM negativos y ecografía abdominal normal (en seguimiento). Ingresó en mayo de 2000 por un cuadro de dolor torácico atípico con prueba de ecodipiridamol negativa. Durante su ingreso se constata hipercalemia de 15 mg/ml, por lo que es estudiada con diagnóstico presuntivo de hiperparatiroidismo primario.

Los análisis de laboratorio mostraron los siguientes valores: creatinina 0.7; calcio 15.3; fósforo 2.4; magnesio 1.70; sodio 137; potasio 4.1; fosfatasa alcalina 411; GPT 53; gamma GT 118; PTH 344 pg/ml; 25-hidroxi vitamina D 5.8 ng/ml; noradrenalina y dopamina en orina de 24 horas, normal; somatomedina, prolactina, hormona de crecimiento, en cifras normales; hormonas tiroideas, normales; anticuerpos anti-TPO > 1 035 UI/ml (0-60).

La ecografía cervical mostró la existencia de un nódulo en lóbulo tiroideo izquierdo, con punción positiva para lesión folicular. La gammagrafía con <sup>99</sup>Tc-sestamibi resultó positiva para adenoma paratiroideo, localizado topográficamente a nivel de la glándula paratiroidea inferior izquierda (figura 1). Durante su ingreso fue tratada con diuréticos e hidratación, se consiguió disminuir la calce mia hasta 13.5 mg/100 ml; posteriormente fue remitida a consulta de cirugía con diagnóstico de adenoma paratiroideo.

**Intervención:** mediante incisión cervical transversa (Kocher) se abordó la celda tiroidea. Se encontraron dos tumoraciones en lóbulo tiroideo izquierdo: una de ellas en polo inferior y otra en porción media. Esta última presentaba consistencia pétreo y firmes adherencias a la tráquea y al esófago. El nervio recurrente se encontraba atrapado en el seno de la tumoración sin plano de disección. Ante la sospecha de carcinoma de paratiroides se decidió realizar lobectomía izquierda sacrificando el nervio recurrente, así como disección ganglionar funcional del compartimiento yugulocarotídeo y timectomía. La biopsia intraoperatoria no fue concluyente, pero ante los hallazgos operatorios sugerentes de

carcinoma de paratiroides y niveles de PTH de 25.84 pg/ml se decidió finalizar la intervención.

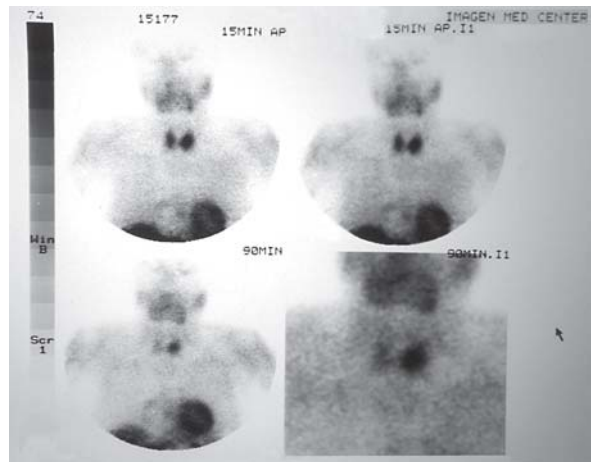


Figura 1

El informe anatomopatológico indicó: pieza de resección de lóbulo izquierdo de tiroides que mide 4.5 x 3 x 2.5 cm, con un peso 13.23 g (una vez fijada en formol). Externamente tenía aspecto lobulado y coloración violácea; al corte se encuentran dos nódulos de coloración pardusca, uno de 0.7 cm y otro de 3 x 1.4 cm, en situación intratiroidea con áreas hemorrágicas y consistencia elástica. El resto del tiroides muestra un aspecto lobulado de coloración rosado-pardusca (figuras 2 y 3). La pieza viene acompañada por un fragmento de tejido adiposo de 4.5 x 2.5 que no muestra alteraciones macroscópicas de interés.

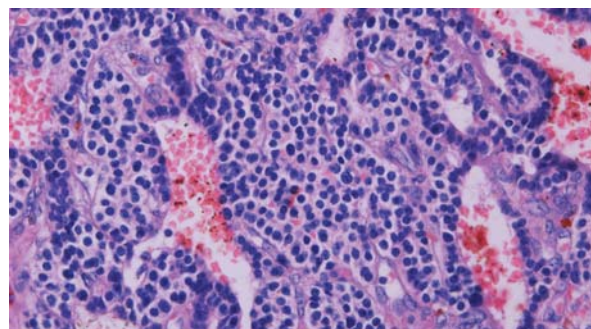


Figura 2

El diagnóstico histopatológico reveló: 1) tumoración paratiroidea mal delimitada, no encapsulada, compuesta por nidos sólidos que muestra quistes en su interior, alguno de ellos hemorrágicos. Las células presentan un núcleo hiper cromático con escaso índice proliferativo y citoplasma eosinófilo. El tumor invade el tiroides adyacente sin que se observe clara invasión vascular ni neural. Hallazgos compatibles con carcinoma de paratiroides. 2) Tiroiditis linfocitaria. 3) Restos tímicos sin alteraciones histológicas relevantes. 4) Restos tímicos, ganglios linfáticos con histiocitosis sinusal y antracosis.

A los 4 años de la intervención la paciente se encuentra asintomática. Los controles de extensión de la enfermedad han sido



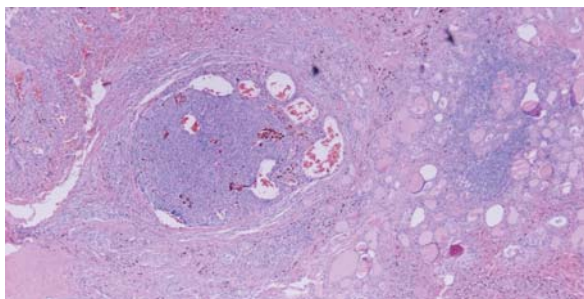


Figura 3

negativos. En última revisión efectuada a los cuatro años de la cirugía presenta valores de calcio de 8.9 mg/100 ml, fósforo 3.5 mg/100 ml y PTH 39.46 pg/ml.

### ■ Discusión

El carcinoma de paratiroides es una entidad rara cuyo diagnóstico puede sospecharse antes de la intervención, por los niveles llamativamente altos de calcio y PTH en un enfermo sin insuficiencia renal.<sup>4</sup> Durante la intervención, es importante el reconocimiento del proceso ya que las posibilidades de curación del paciente dependen de forma determinante de esa primera intervención. La cirugía consistirá en la resección radical de la glándula paratiroidea junto con el lóbulo tiroideo homolateral, los tejidos adyacentes, los ganglios linfáticos regionales y, si es preciso, el nervio recurrente.<sup>5</sup> Debe evitarse cualquier procedimiento que

favorezca la diseminación del tumor. Los hallazgos quirúrgicos facilitarán el diagnóstico anatomopatológico junto con los datos histológicos de invasión capsular, figuras mitóticas frecuentes e invasión vascular.<sup>6</sup> Si la enfermedad recidiva está indicada la reintervención, lo que incluye, si fuera preciso, la resección pulmonar y/o de las metástasis hepáticas, debido a que los pacientes no tratados mueren de hipercalcemia. El pronóstico a largo plazo es malo y la oportunidad de supervivencia depende de la realización de una resección inicial completa.<sup>7</sup>

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

### Bibliografía

1. Hundahl SA, Flemming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in U.S. between 1985-1995: a national cancer data base report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1999; 86:538-544.
2. Echenique Elizondo M. Carcinoma de paratiroides: resultados de una encuesta. *Cirugía Española* 2001; 69(2):108-114.
3. Rapado A, Renedo G, San Román JM. La historia natural del carcinoma de paratiroides. *Rev Clin Esp* 1998; 83:407-411.
4. Cope O, Nardi GL, Castleman B. Carcinoma of parathyroid gland. 4 cases among 138 patients with hyperparathyroidism. *Ann Surg* 1953; 130:661-671.
5. Shaha AR, Shah JP. Parathyroid carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cancer* 1999; 86:378-380.
6. Schanz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer* 1973; 31:600-605.
7. Wynne AG, Van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathological features in 43 patients. *Medicine* 1992; 71:197-205.

## Miastenia gravis: análisis descriptivo de nuestra serie

Sonia Santos Lasaosa

Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza, España

### ■ Introducción

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad crónica de la unión neuromuscular de naturaleza autoinmune que se caracteriza por la debilidad y fatigabilidad de la musculatura estriada, generalmente de localización proximal, y de aquellos músculos inervados por pares craneales. Esta debilidad se incrementa con el ejercicio y mejora con el reposo y la administración de fármacos anticolinérgicos.<sup>1</sup>

Se acepta que la edad más característica de inicio varía entre los 20 y 30 años, con una prevalencia estimada de 20 a 100 por millón de habitantes.<sup>2,3</sup> Otros estudios indican una prevalencia de 5 casos/100 000 personas, mayor en mujeres entre la tercera y quinta décadas de la vida y en varones entre la sexta y séptima décadas.<sup>4,5</sup>

El mecanismo patogénico es la reducción del número de receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular. Los anticuerpos contra receptores para acetilcolina (ACRA) reducen el número de receptores a través de varios mecanismos: bloqueo del receptor, destrucción del receptor vía activación del complemento y aceleración de la endocitosis del receptor. Los ACRA se detectan en 75% a 80% de los pacientes con MG y no guardan relación con la evolución e intensidad de la sintomatología.<sup>6</sup>

En este estudio se presentan las características clínicas y evolutivas de una serie de 45 pacientes afectados de MG, evaluados periódicamente en la Unidad de Patología Neuromuscular del Hospital Clínico Universitario (HCU) "Lozano Blesa", de Zaragoza.

### ■ Pacientes y métodos

Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo de todos aquellos pacientes diagnosticados con MG y evaluados periódicamente en

la Unidad de Patología Neuromuscular integrada en el Servicio de Neurología del HCU. Se analizaron las siguientes variables: edad actual, sexo, edad de inicio de la sintomatología compatible con MG, forma clínica de la enfermedad (MG ocular, MG generalizada leve, MG generalizada moderada, MG generalizada tardía grave),<sup>8</sup> evolución clínica (remisión sin tratamiento, remisión con tratamiento, mejoría con tratamiento, empeoramiento progresivo y *exitus*), práctica de timectomía, asociación a timoma y presencia de ACRA.

### ■ Análisis estadístico

El análisis estadístico comprende un estudio descriptivo y bivariado con empleo del intervalo de confianza del 95%. El objetivo es caracterizar los pacientes con MG y comparar su evolución y respuesta al tratamiento en función de la edad. Las variables cuantitativas en estudio fueron caracterizadas mediante media aritmética, desvío estándar (DE), máximo y mínimo. Las variables de tipo cualitativo se caracterizaron mediante su distribución de frecuencias. En el análisis bivariado se analizó si había diferencias significativas en el comportamiento de cada variable entre pacientes miasténicos de 65 años o más (MG del anciano) y pacientes menores de 65 años.

Para obtener mayor rendimiento estadístico, algunas variables, inicialmente cuantitativas, se dicotomizaron y transformaron en categóricas. Se procedió de esta forma con la edad de inicio de la enfermedad. Para contrastar diferencias en características cualitativas se utilizó la prueba de chi cuadrado para tablas de contingencia. Para las variables de tipo cuantitativo se utilizó el contraste no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Luego, estas variables fueron categorizadas y tratadas con la prueba de chi cuadrado.

### ■ Resultados

Se presentan los resultados de una serie de 45 pacientes, 27 (60%) de sexo masculino y 18 (40%) de sexo femenino. Las prin-

Participaron en la investigación: Pilar Larrodé Pellicer, Cristina Iñiguez Martínez y Cristina Pérez Lázaro. Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza, España.

cipales características clínicas aparecen reflejadas en la tabla 1. La media de edad fue de 64.1 años (DE: 16.69; intervalo de edad de 26-90; n = 41). La media de edad de inicio de la sintomatología compatible con el diagnóstico de MG fue 56.49 años (DE: 18.52; 16-84); la distribución de pacientes por grupo de edad se presenta en la tabla 1. El tiempo medio de seguimiento en la Unidad de Patología Neuromuscular fue de 5.94 años (DE: 3.69; 1-16) y la media de años de evolución tras el diagnóstico, de 8.03 (DE: 5.84; 1-26). La MG es seropositiva en el 80% de los pacientes (n = 36). El 31.1% (n = 14) fue sometido a timentomía, estableciéndose la presencia de timoma en 5 de ellos. Encontramos diferencias significativas entre ambos sexos en la edad de inicio de las manifestaciones clínicas (varones/mujeres: 61.29/49.27 años), que se mantienen en el momento actual.

En lo que se refiere a las distintas formas clínicas de MG, en el momento actual 13 pacientes (28.9%) presentan MG ocular, 22 (48.9%) MG generalizada leve, 6 pacientes (13.3%) MG generalizada moderada y 4 (8.9%) presentaron MG grave. Estos últimos fallecieron por causas diversas. La distribución de pacientes se muestra en la tabla 2.

Si consideramos MG del anciano la que se inicia en sujetos de más de 65 años, integran este grupo 19 pacientes (42.2%), con distribución por sexo de 14 varones/5 mujeres. Las principales características clínicas de este subgrupo de pacientes aparecen reflejadas en la tabla 2. Al analizar comparativamente ambos grupos de pacientes, no se hallaron diferencias significativas en lo que respecta al sexo, formas clínicas de MG, presencia de timoma, seropositividad y evolución. Sin embargo, la práctica de timentomía fue significativamente más frecuente en el grupo más joven.

### Discusión

La opinión general, reflejada en la mayoría de los trabajos revisados, señala que en la MG predomina el sexo femenino, pero que hay incremento de la frecuencia en varones a partir de los 50 años.<sup>5,7,9,10</sup> Esto nos lleva a plantear que posiblemente la MG es una enfermedad de mujeres jóvenes y hombres viejos. El curso de la enfermedad es extraordinariamente variable y existe un considerable número de individuos que en algún momento pueden presentar crisis miasténicas o colinérgicas como complicaciones graves de su afección. En nuestra serie, paradójicamente, el número de varones es superior al de mujeres; esta cifra es todavía mayor debido a los pacientes mayores de 65 años. El reducido tamaño de la muestra explicaría este hallazgo, que no se ajusta a lo descrito por otros autores en muestras poblacionales más amplias.

En nuestra serie, el 42.2% de los pacientes tuvieron inicio de la enfermedad después de los 65 años. Estas cifras no pueden ser comparadas con las ofrecidas por otros autores, dado que el límite de edad considerado para definir el subgrupo de MG del anciano varía de unos a otros y se ubica entre los 50 y 70, años<sup>7,9</sup>. No obstante, las frecuencias se sitúan en torno del 46.2% para estos últimos<sup>9</sup> y en el rango de 36% a 59% en pacientes mayores de 60 años en otros estudios.<sup>10</sup> Un estudio prospectivo realizado sobre una amplia muestra poblacional en Italia estableció una frecuencia de MG muy similar a la nuestra en mayores de 65 años (44.1%).

Cuando se clasifican los pacientes según las formas clínicas de la enfermedad, en la mayor parte de las series publicadas predominan las formas generalizadas (leve a moderada) sobre las oculares puras. La proporción de MG tipo I varía entre 20% y 46%,<sup>10,13</sup> independientemente de la forma de inicio de la enfermedad, que habitualmente suele ser la ptosis palpebral y diplopía. La proporción registrada en nuestro estudio es del 28.1% para la MG ocu-

Tabla 1. Características clínica de todos los pacientes incluidos en el estudio.

Características clínicas	Nº/media	%/DE
Edad actual	64.10	16.69
Sexo masculino	27	60
Edad de inicio clínico	56.49	18.52
MG del anciano	19	42.2
Presencia de timoma	5	11.1
Timentomía	14	31.1
ACRA +	36	80
Tiempo de evolución (años)	8.03	5.84

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con MG del anciano.

Características clínicas	Nº/media	%/DE
Edad actual	77.64	5.5
Sexo masculino	14	73.68
Edad de inicio clínico	72.31	5.49
Timentomía	2	10.53
Timoma	0	0
MG ocular	4	21.05
MG generalizada leve	10	52.63
MG generalizada moderada	2	10.53
Exitus	3	15.79
Remisión sin tratamiento	8	42.11
Remisión con tratamiento	6	31.58
Mejoría con tratamiento	2	10.53

lar y del 71.1% para la MG generalizada, la cual es similar a la reflejada por otros autores (30.8% versus 69.2%).<sup>9</sup> No hallamos diferencias significativas en función de la edad del paciente.

Al relacionar el tipo de MG con la evolución del paciente se ha observado, aun cuando los datos no son definitivos,<sup>7</sup> peor evolución en ancianos con los tipos II-III de Ossermann, hallazgo que debe ser tenido en cuenta a la hora de plantear la estrategia terapéutica en este subgrupo. El curso de la enfermedad es extraordinariamente variable y existe un considerable número de individuos que en algún momento pueden presentar crisis miasténicas o colinérgicas como complicaciones graves de su afección. En nuestra serie se registraron 4 fallecimientos, 3 de ellos secundarios a crisis miasténicas o complicaciones posquirúrgicas. Los estudios publicados hasta la fecha indican también que el curso evolutivo de la enfermedad es más grave en pacientes de edades avanzadas por su elevada asociación con timomas<sup>7</sup> y la presencia de enfermedades concomitantes con el proceso de envejecimiento. Sin embargo, en lo que se refiere a la presencia de timomas en la MG del anciano los datos son contradictorios y hay autores que encuentran una menor incidencia.<sup>9</sup> En nuestra serie, el número de pacientes menores de 65 años sometidos a timentomía fue superior; en ningún paciente perteneciente al grupo de mayor edad se encontró timoma. En cuanto al pronóstico, no hallamos diferencias significativas entre ambos grupos.

Por último, algunos autores constataron la existencia de mayor número de epifenómenos autoinmunes en el grupo de mayor edad; no es así en nuestro caso. La confirmación de este hallazgo apoyaría la hipótesis de que existe un paradójico incremento de alteraciones en el sistema autoinmune en el anciano, que explicaría el segundo pico de incidencia de la MG.<sup>9</sup>

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

### Bibliografía

- Luis González RS. Valoración de la timentomía en el tratamiento de la Miastenia Gravis. Rev Cub med 1988; 27:64-72.
- Kurtzke JF. Epidemiology of myasthenia gravis. Adv Neurol 1978; 19:545-564.
- Simpson JA. Myasthenia gravis and myasthenic syndrome. In Walton JN, ed. Disorders of voluntary muscle. London: Churchill Livingstone; 1976, p.53-692.
- Drachman DB. Myasthenia gravis. N Engl J Med 1994; 330:1797-1810.
- Oosterhuis HJGH. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow-up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52:1121-7.
- Suárez GA. Miastenia gravis: diagnóstico y tratamiento. Rev Neurol 1999; 29(2):162-165.
- Vega-Garcés WJ, Aguilera-Pacheco O, Núñez-Gil H, Luis-González S. Miastenia gravis en pacientes mayores de 50 años. Rev Neurol 1999; 28(10):948-951.
- Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. Mt Sinai J Med 1971; 38:497-537.
- Aragónés JM, Bolívar I, Bonfill X, Bufill E, Mummány A, Alonso F, Illa I. Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly. Neurology 2003; 60:1024-1026.
- Philips LH, Torner JC, Anderson MS, Cox GM. The epidemiology of myasthenia gravis in central and Western Virginia. Neurology 1992; 42:1888-93.