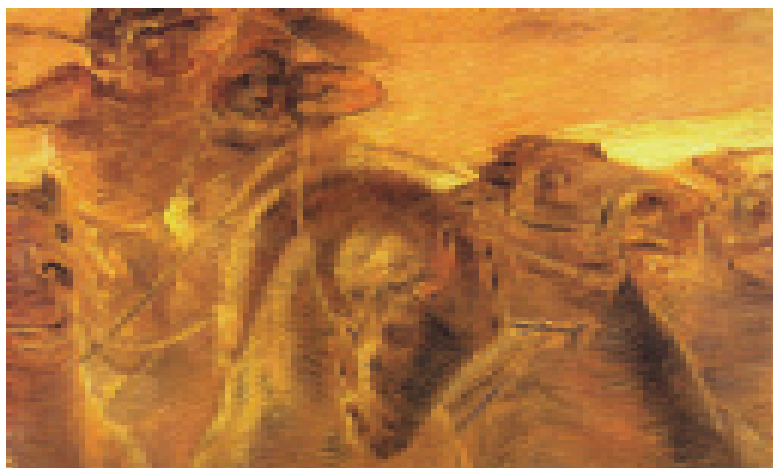


Nuevas terapias inmunomoduladoras para la hepatitis C crónica

Novel therapies for chronic hepatitis C infection



Richard Aspinall, Columnista Experto de SIC
Hepatology Research Associate. Division of
Gastroenterology/Hepatology, Scripps Clinic, La Jolla, EE.UU.

Abstract

Recent clinical trials have shown that combination therapy with pegylated interferon and ribavirin can achieve a sustained virological response in the majority of patients with chronic hepatitis C who qualify for treatment. However, because many patients are unable to be treated (or choose not to due to side effects), there remains a pressing need for improving efficacy and reducing adverse effects. Newer drugs emerging from the laboratory offer hopes of more rational drug targeting and there are several promising pharmaceuticals in the advanced stages of development. In this article we review recent developments in novel immunomodulatory therapies for chronic hepatitis C, including interleukins, thymosin, interferon gamma, oral-interferon-like molecules, IMPDH inhibitors, tumor necrosis factor antagonists, ribavirin analogues, caspase inhibitors and therapeutic vaccines. Although some of these compounds have failed to show benefit, many are still in the early stages of development and therefore hold out promise as potentially effective new therapies.

Key words: hepatitis C, inmunomoduladores, interleukin, IMPDH, viraemina

Introducción

El resultado de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) depende fundamentalmente del equilibrio entre la cinética viral y la respuesta inmune del huésped.^{1,2} En este sentido, aquellas terapias que combinen la actividad antiviral con el aumento de la actividad del sistema inmune innato o adquirido deberían ofrecer la mejor posibilidad de controlar la eliminación del virus. En la actualidad, el tratamiento combinado con interferón pegilado alfa (IFN-alfa) 2a o 2b y ribavirina (RBV) constituye la terapia de referencia,^{3,4} la que induce una respuesta viral sostenida (RVS) en aproximadamente el 50% de los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC y más del 80% de los portadores de los genotipos 3 y 4.^{5,6}

➤ Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Resumen

Los ensayos clínicos recientes mostraron que el tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina puede lograr una respuesta viral sostenida en la mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica que califiquen para dicha terapia. Sin embargo, debido a que muchos pacientes no pueden ser tratados (o escogen no serlo en virtud de los efectos colaterales), se hace muy necesario mejorar la eficacia y disminuir los efectos adversos de los fármacos empleados. Los nuevos fármacos recién diseñados ofrecen la ventaja de ser más selectivos y existen varias moléculas prometedoras en fases avanzadas de investigación. En este artículo se revisarán los descubrimientos más recientes que hacen al tratamiento inmunomodulador para la hepatitis C crónica, incluidas las interleuquinas, timosina, interferón gamma, moléculas semejantes al interferón, inhibidores de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, antagonistas del factor de necrosis tumoral, análogos de la ribavirina, inhibidores de la caspasa y las vacunas terapéuticas. Si bien algunos de estos compuestos no probaron ser eficaces, muchos se encuentran en las fases preliminares de investigación y se los considera agentes terapéuticos potencialmente efectivos.

Palabras clave: hepatitis C, inmunomoduladores, interleuquina, IMPDH, viraemina

A pesar de estos avances, los efectos adversos producidos por estos medicamentos son frecuentes, a veces muy graves, y pueden comprometer la adhesión del paciente al tratamiento.⁷ Debido a que para inducir una RVS⁸ es fundamental el cumplimiento estricto de la terapia, especialmente durante las 12 primeras semanas, es necesario producir drogas nuevas y eficaces con un perfil de efectos adversos más favorable.

Las desventajas adicionales de los regímenes actuales son el requerimiento de inyecciones semanales y controles más caros, lo que resulta en el incremento de los costos, que a su vez limitará el acceso al tratamiento para las naciones en desarrollo, que presentan las tasas de infección más elevadas.

No obstante, también hay motivos para ser optimistas. Indudablemente, la investigación de los nuevos agentes antivirales se beneficiará significativamente del descubrimiento reciente de métodos que permiten la producción y el crecimiento *in vitro* de partículas infecciosas del VHC.⁹⁻¹¹ Estos modelos ayudarán al diseño inteligente de drogas que actúan en las distintas fases del ciclo vital del VHC, como la entrada celular, la replicación y el

Recepción: 30/12/2005 - Aprobación: 13/6/2006
Primera edición, www.sic.salud.com: 22/6/2006
Segunda edición, www.sic.salud.com, ampliada y corregida: 15/3/2007
Participó en la investigación: Paul Pockros, MD, FACP. Division of Gastroenterology/Hepatology, Scripps Clinic, La Jolla, EE.UU.
Enviar correspondencia a: Dr. Richard Aspinall, 10666 North Torrey Pines Road, La Jolla, EE.UU.

empaquetamiento de las nuevas partículas virales. Entre tanto, el interés está centrado en las drogas experimentales que modulan la respuesta inmune del VHC, las cuales revisamos en este artículo.

Específicamente, discutiremos el estado actual de la timosina, interferón gamma, moléculas similares al interferón oral, inhibidores de la enzima inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), antagonistas del factor de necrosis tumoral, análogos de la ribavirina, inhibidores de la caspasa y las vacunas terapéuticas.

Los nuevos tratamientos inmunes

Interleuquina 12

La interleuquina 12 (IL-12) es la principal citoquina responsable de promover la respuesta Th1 de las células T *helper* al estimular los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos, activar las células *natural killer* (NK) y aumentar la secreción de interferón gamma (IFN-gamma) e IL-2.¹² Se produce principalmente en las células dendríticas, monocitos y macrófagos en respuesta a la infección por patógenos intracelulares, incluidos los virus.¹³

Los estudios realizados en humanos destacaron el papel de la IL-12 para permitir la eliminación viral durante el tratamiento con IFN-alfa en la infección crónica por hepatitis B. Estos estudios indicaron que el aumento significativo de la síntesis de IL-12 y de las citoquinas Th1, IFN-gamma e IL-2 se correlacionaba estrechamente con la seroconversión al anti-HBe.¹⁴

En el caso de la hepatitis C crónica se observó que la alteración de la producción de IL-12 por las células dendríticas de sangre periférica se asociaba con respuestas disminuidas de las células T alogénicas de los pacientes infectados crónicamente.¹⁵ Sin embargo, la depuración del virus de las células dendríticas restablece la capacidad estimuladora de éstas;¹⁶ se ha sugerido que la proteína del *core* del VHC puede *per se* inhibir selectivamente la transcripción del ARNm de la IL-12 al suprimir la activación del factor de transcripción AP-1.¹⁷ Así, el agregado de IL-12 recombinante a un cultivo fresco de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de los pacientes infectados revierte los déficit de la proliferación específica de los antígenos del VHC y la síntesis de citoquinas.¹⁸

Como consecuencia de estos y otros resultados se iniciaron estudios clínicos de tratamiento del VHC con IL-12 humana recombinante (RhIL-12) subcutánea. Los estudios piloto preliminares fueron prometedores y los ensayos de fase I y fase II sugirieron que un intervalo de dosis de hasta 500 ng/kg es bien tolerado. En un pequeño estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, de RhIL-12 realizado en 24 pacientes, una dosis de 300 ng/kg pareció ser efectiva al observarse que 3 de 6 individuos mostraron resultados negativos en las pruebas de detección del ARN del VHC durante el tratamiento, aunque recayeron al final del tercer mes del estudio.¹⁹ Las dosis más bajas, de entre 30 y 100 ng/kg, resultaron uniformemente inefectivas.

Un estudio multicéntrico más importante, a doble ciego y controlado con placebo incluyó 225 pacientes que no habían respondido previamente al IFN-alfa (solo o asociado a ribavirina). Los individuos fueron aleatorizados a recibir placebo o 500 ng/kg de RhIL-12 tres veces a la semana durante 12 semanas, tras lo cual el estudio se hizo abierto y el grupo placebo fue tratado junto con el grupo medicado con la droga activa durante otras 36 semanas. Desafortunadamente, solamente el 1% (2 de 160) de los pacientes obtuvo una respuesta virológica sostenida y el estudio se detuvo prematuramente luego de que 7 individuos presentaran eventos adversos graves relacionados—o posiblemente relacionados— con el fármaco (neutropenia grave, anemia, dolor abdominal agudo y púrpura trombocitopénica inmune). Al finalizar el estudio, se tomaron biopsias hepáticas apareadas en unos 54 pacientes pero no hubo cambios significativos en los índices de actividad histológica ni en el puntaje de fibrosis de Knodell.²⁰ De la misma manera, también se observaron resultados desalentadores en un estudio previo más pequeño, de 60 pacientes, los que recibieron una formulación diferente de RhIL-12 administrada una vez a la semana durante 10 semanas y que no fue eficaz para eliminar el ARN del VHC ni en un solo individuo.²¹ Debido a su ineficacia y la elevada incidencia de efectos adversos, junto con el éxito relativo de los tratamientos combinados actuales, la

monoterapia con RhIL-12 no constituye un tratamiento viable para el la infección por VHC.

Interleuquina 10

La citoquina inmunomoduladora IL-10 también fue evaluada conforme su capacidad de controlar las alteraciones hepáticas inducidas por el VHC. Un estudio piloto inicial de IL-10 recombinante humana, administrada a través de inyecciones subcutáneas diarias en dosis de 4 a 8 \square g/kg/día durante 28 días, evaluó los efectos en una población mixta de 16 pacientes que no habían recibido tratamiento previo o no habían respondido a la monoterapia con IFN-alfa. Aunque la IL-10 fue muy bien tolerada y no se comunicaron nuevos síntomas, este fármaco no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas del ARN del VHC. Sin embargo, se destacó un descenso significativo de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), los cuales se normalizaron a los valores previos al tratamiento alrededor de cuatro semanas después de haber suspendido la terapia.²²

Se sugirió que el tratamiento con IL-10 tiene alguna función en la disminución de la respuesta inflamatoria intrahepática y, por lo tanto, un potencial como agente antifibrótico en la infección por VHC. Así, en una población de pacientes que no había respondido previamente al interferón, se administró IL-10 a las mismas dosis que en el estudio anterior y las biopsias hepáticas mostraron una reducción de los índices inflamatorios y los puntajes de fibrosis en casi dos tercios de los pacientes, luego de 90 días de tratamiento.²³ Sin embargo, preocuparon los resultados de un estudio posterior realizado en un número mayor de pacientes, a los cuales se les administró IL-10 durante 12 meses, al observarse efectos provirales. Si bien el tratamiento con IL-10 mejoró la inflamación y la fibrosis hepática en casi la mitad de los pacientes, hubo significativos aumentos en los títulos del ARN del VHC y, en algunos casos, aumentos bruscos de ALT. Se pensó que estos cambios reflejaban el descenso—inducido por IL-10—de las células T CD4⁺ específicas para el VHC y las CD8⁺ que secretan IFN-gamma, además de la inversión de la síntesis de citoquinas por parte de las CMSP hacia un patrón Th2 dominante.²⁴ Por lo tanto, la monoterapia con IL-10 probablemente carezca de beneficios a largo plazo en el tratamiento de la infección por VHC.

Interleuquina 2

También se propuso el tratamiento con IL-2 como un método para revertir la función efectora alterada de las células T específicas para el VHC.

Los fundamentos son lógicos: se indicó que la proteína del *core* del VHC se une al dominio globular del receptor del complemento C1q en las células T, de manera tal que disminuyen la secreción de IL-2 e inhiben la proliferación de las células T.²⁵ Por otra parte, también se vinculó la alteración de la maduración y diferenciación de las células efectoras CD8⁺ específicas para VHC con los niveles bajos de IL-2 durante la activación de las células T.²⁶

Sin embargo, en un pequeño estudio piloto con IL-2 en pacientes con infección crónica por VHC tratados durante 3 a 6 meses no se comunicaron descensos significativos de los niveles de ALT (normalizados en 24%) al final de la terapia, aunque la respuesta bioquímica no fue sostenida y en un estudio piloto de hallazgo de eliminación del virus.²⁷ En fecha más reciente, dos estudios clínicos de IL-2 en pacientes coinfectados por VHB o VIH no pudieron demostrar efectos significativos sobre la replicación del VHC.^{28,29}

Timosina alfa-1

Las hormonas derivadas del timo son conocidas por sus acciones inmunomoduladoras. La timosina alfa-1 es un péptido sintético análogo de la fracción timosínica obtenida de extractos purificados del timo. Sus efectos incluyen la inducción de la maduración y diferenciación de las células T, el aumento de la actividad de las células NK y la promoción de la secreción de IFN-gamma, IL-2 e IL-3.³⁰ Cuando la timalfasina se coadministra con el IFN-alfa aumentan significativamente las tasas de respuesta viral en comparación con el interferón solo.^{31,32} La droga es generalmente bien tolerada y en un estudio piloto de hallazgo de dosis se sugirió que la administración subcutánea de 1.6 mg dos veces a la semana es la que mejor combina la eficacia más alta y el menor perfil de efectos adversos.³³ En la actualidad se

encuentran en ejecución estudios multicéntricos de fase III con timalfasina asociada a interferón pegilado en pacientes tratados durante 12 meses y un período adicional de 6 meses de seguimiento. Los criterios de valoración principales a los 18 meses serán la negatividad del ARN del VHC y la mejoría de la histología hepática. Los resultados de estos estudios se esperan con gran expectativa.

Interferón gamma

El IFN-gamma es una citoquina fundamental en las respuestas protectoras frente a los patógenos. Si bien es sintetizado principalmente por los linfocitos T activados y las células NK, el IFN-gamma puede ser expresado por las células dendríticas, macrófagos y células B. Además de sus propiedades inmunomoduladoras, esta molécula ejerce otras acciones importantes que podrán influir sobre la enfermedad hepática crónica, como los efectos antifibrogénicos en las células de Von Kupffer³⁶ y la inhibición de la angiogénesis.³⁷ Hay que destacar que el IFN-gamma indujo acciones inmunomoduladoras considerablemente distintas a las de los IFN alfa y beta, además de efectos antivirales más significativos y prolongados en el modelo de replicación del VHC.³⁸

Lamentablemente, los resultados de los estudios clínicos fueron poco alentadores. Un estudio piloto reciente realizado en 14 pacientes con VHC (que previamente no habían respondido o recayeron luego del tratamiento antiviral) medicados con 100, 200 o 400 μ g de IFN-gamma por vía subcutánea tres veces a la semana durante 14 semanas no indicó cambios significativos sobre los niveles plasmáticos del ARN del VHC o de las transaminasas.³⁹ Los datos presentados en 2003, si bien no se publicaron, sugirieron un pequeño efecto antifibrótico en un subgrupo de pacientes con VHC. No obstante, los resultados de un estudio aleatorizado multicéntrico controlado con más de 600 pacientes no mostraron beneficios antifibróticos o antivirales generales.⁴¹

Inductores orales del interferón

La principal desventaja de los interferones disponibles en la actualidad es la necesidad de su administración subcutánea frecuente. Los pacientes prefieren los agentes orales, de manera tal que la atención se centró en la síntesis de fármacos con acciones similares al interferón y con un elevado grado de biodisponibilidad oral. Como la mayoría de los péptidos, los interferones se absorben poco en el tracto gastrointestinal. Sugestivamente, el resiquimod es una midazoquinolinamina de bajo peso molecular activa por vía oral que induce la liberación celular de varias citoquinas y, especialmente, IFN-alfa.⁴² Una molécula relacionada, el imiquimod, ya está aprobada para el tratamiento tópico de las verrugas genitales y perianales.

En 2003 se presentó un resumen de seguridad y eficacia del resiquimod en la infección crónica por VHC⁴³ y otro estudio se envió recientemente para su publicación (Pockros, Patton y col., datos no publicados). La administración del resiquimod indujo respuestas de citoquinas y biomarcadores (IFN-alfa, IL-12, IL-1-RA, IL-6) en casi la mitad de los pacientes y aproximadamente el 50% de éstos obtuvo un descenso ≥ 1 log en los niveles de VHC, aunque con los efectos colaterales característicos del interferón en todos aquellos que presentaron indicios de inducción de citoquinas.

La isatoribina es un análogo de la guanosina y agonista del receptor tipo *toll 7* que casi no tiene actividad antiviral *in vitro*. Sin embargo, induce la 2'5'-oligoadenilato sintetasa que conlleva la activación de la inmunidad innata, la estimulación de los macrófagos y células NK y la de varias citoquinas, incluido el IFN-alfa. En un estudio de fase I-B de pacientes con VHC, la isatoribina fue bien tolerada y se obtuvo la reducción promedio de 1 log de los niveles de ARN del VHC tras la administración intravenosa una vez al día durante 7 días.⁴⁴ En la actualidad, se encuentra en ejecución un estudio clínico del ANA971, la prodroga de la isatoribina activa por vía oral.

Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa

El IFN-alfa promueve un incremento de los receptores circulantes del factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) soluble que actúan efectivamente como inhibidores del FNT.⁴⁵ Esto ha lleva-

do al concepto de que el FNT-alfa podría contribuir a la resistencia al interferón y la aparición de fibrosis en los pacientes infectados por VHC. El etanercept, una proteína dimérica de fusión del receptor del FNT-alfa p75 humano relacionada con la porción Fc de la IgG1 fue evaluado en un estudio controlado y aleatorizado reciente de fase II.⁴⁶ En este estudio, 44 pacientes con infección por VHC no tratados previamente y con aumento de los niveles de transaminasas fueron aleatorizados a recibir durante 12 meses IFN-alfa pegilado y ribavirina más placebo o etanercept durante los primeros seis meses solamente. Luego de 24 semanas, los pacientes medicados con etanercept tuvieron significativamente más probabilidades de haber eliminado el ARN del VHC y normalizado los niveles de las enzimas hepáticas. Lamentablemente, los resultados (RVS) del período de seguimiento a las 48 y 72 semanas no alcanzaron la significación estadística, lo que determinó que los autores del estudio sugirieran que el etanercept podría haber sido beneficioso pero que el tratamiento se había suspendido demasiado rápido. De cualquier forma, el etanercept adyuvante fue seguro y realmente redujo la incidencia de los efectos colaterales del IFN-alfa pegilado, por lo que debería ser estudiado ulteriormente.

Inhibidores de la IMPDH

La enzima IMPDH cataliza un paso fundamental de la biosíntesis de los nucleótidos de la purina y, en virtud de la importancia de la proliferación de los linfocitos, constituye un blanco cardinal para los agentes inmunosupresores. La inhibición de la actividad de la IMPDH es uno de los varios mecanismos de acción postulados para la ribavirina,⁴⁷ aunque dicha inhibición no sería suficiente para bloquear la replicación del virus.⁴⁸ Se aguarda el perfeccionamiento de inhibidores de la IMPDH que carezcan de los efectos hemolíticos de la ribavirina. Uno de estos agentes, el merimepodib (VX-497) es una molécula pequeña activa por vía oral, segura y bien tolerada. Sin embargo, un estudio multicéntrico aleatorizado y controlado con placebo no pudo demostrar beneficios adicionales cuando este fármaco se asoció al interferón en pacientes con infección por VHC previamente no tratados.⁴⁹ El triple esquema terapéutico que combina este agente con el interferón pegilado y la ribavirina quizá sea más eficaz. En este sentido, se realizó un ensayo de fase II, controlado con placebo, de merimepodib asociado con estos dos fármacos en 28 pacientes con el genotipo 1 del VHC.⁵⁰ Todos los pacientes habían sido tratados previamente sin responder a la terapia con interferón y ribavirina. El esquema triple resultó en un efecto viral estadísticamente significativo y dependiente de la dosis en la semana 12, lo que sugiere que este fármaco podría potenciar la actividad antiviral del interferón pegilado y la ribavirina. En este sentido, se están seleccionando pacientes para un estudio aleatorizado y a doble ciego de fase IIb.

El micofenolato mofetilo, una droga aprobada como inmunosupresora para el trasplante de órganos, también inhibe la IMPDH. Asimismo, se la estudió asociada al IFN-alfa en la infección crónica por VHC. Sin embargo, un estudio aleatorizado preliminar se interrumpió prematuramente luego de que un análisis provisional indicara que 1 de 29 pacientes había mostrado una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) negativa luego de 12 semanas de tratamiento y que no habían descendido significativamente los niveles del ARN del VHC.⁵¹ Debido a sus efectos colaterales hematológicos, es poco probable que el micofenolato mofetilo aumente demasiado la eficacia de los interferones pegilados disponibles en la actualidad, los que *per se* tienen importantes efectos mielosupresores.

Los nuevos análogos de la ribavirina

La mayoría de los pacientes con infección por VHC tratados con la asociación IFN-alfa pegilado y ribavirina presentarán algún grado de anemia, lo que hará necesaria la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento en casi el 20% de los casos.⁵² Las causas son múltiples e incluyen una hemólisis dependiente de la dosis inducida por la ruptura de las membranas eritrocitarias provocada por la ribavirina o la supresión de la médula ósea por parte de este fármaco y el IFN-alfa.⁷ El tratamiento correcto de estos efectos colaterales es muy importante, ya que la disminución de las dosis puede afectar la RVS. Por lo tanto, se están ensayando nuevos fármacos que carecen de los efectos hemolíticos de la ribavirina.

La rápida captación eritrocitaria de la ribavirina y su fosforilación son responsables de la importante anemia hemolítica dependiente de la dosis. Con el fin de evitar este efecto indeseado, el diseño de los nuevos fármacos contempla que no sean captados o fosforilados por los eritrocitos o que sean captados rápidamente y fosforilados en el hígado. Ambos enfoques tienen la desventaja potencial de que pueden anular pasos fundamentales que contribuyen con la eficacia terapéutica de la ribavirina.

Uno de estos compuestos, la levovirina, es un análogo de los nucleósidos y es el enantiómero levógiro de la ribavirina. La levovirina ejerce acciones inmunomoduladoras similares a las de la ribavirina al favorecer una respuesta Th1, pero carece de actividad directa *in vitro* contra numerosos virus, incluido el de la hepatitis B y el modelo de replicación del ARN del VHC.⁵³ A diferencia del fármaco original, la levovirina no es reconocida por la enzima quinasa del huésped y por lo tanto no puede ser fosforilada. Paralelamente, la IMPDH, si bien es inhibida por la ribavirina, no modifica sustancialmente su actividad con la levovirina, la cual, por otra parte, no se acumula en los eritrocitos. Por lo tanto, la anemia hemolítica constituye un cuadro poco probable cuando la droga se administra a personas normales o infectadas por VHC.

Lamentablemente, un estudio multicéntrico aleatorizado y controlado reciente, que comparó el tratamiento referencial con la asociación de IFN-alfa pegilado y levovirina indicó que esta combinación experimental tuvo una eficacia antiviral más baja que el tratamiento existente.⁵⁴ Los autores del estudio sugirieron que la fosforilación o los metabolitos de la ribavirina pueden ser necesarios para los efectos antivirales.

Otro análogo de la ribavirina más promisorio, actualmente en estudio, es la viramidina, la inversión amidina de la ribavirina. Esta prodroga se convierte rápidamente en ribavirina a través de la adenosina desaminasa, ya que en el hígado el fármaco está expuesto al primer paso tras una dosis oral. Al utilizar una prodroga, la estrategia consiste en favorecer la concentración de la ribavirina en los hepatocitos más que en el resto del organismo y evitar la entrada a los eritrocitos. En ratas y monos, la viramidina se concentra en el hígado con una relación hígado/eritrocitos significativamente más alta que la observada con la ribavirina.⁵⁵

Recientemente se comunicaron los resultados de un estudio multicéntrico de fase II que analizó tres dosis de viramidina (400, 600 y 800 mg, respectivamente) dos veces al día en comparación con 60 mg de ribavirina dos veces al día durante un período de 24 semanas, datos que aún no se publicaron. En este estudio de 180 pacientes con hepatitis C crónica, la viramidina mostró una eficacia similar a la ribavirina en todas las dosis y con un mejor perfil de efectos colaterales. Solamente un paciente presentó anemia (definida como una concentración de hemoglobina inferior a 10 g/dl) con las dos dosis más bajas de viramidina y el 11% de los individuos con la dosis más elevada.⁵⁶ En comparación con el 27% de los pacientes medicados con ribavirina. Lamentablemente, las tasas de RVS para las tres dosis de viramidina fueron más bajas que las obtenidas con ribavirina ($p = NS$ para todos los grupos). Estos resultados pueden haber estado sesgados ya que el número pequeño de pacientes incluido en este estudio no tuvo el suficiente poder estadístico para comparar tasas de RVS y porque no se pudo estratificar de acuerdo con la raza y el índice de masa corporal. Se sugirió que la dosis de 600 mg de viramidina presentó la mejor proporción eficacia/efectos adversos, tras lo cual este fármaco está siendo evaluado, asociado al IFN-alfa pegilado, en dos grandes estudios de fase III.

Inhibidores de la caspasa

Probablemente estos nuevos fármacos reciban un gran impulso en los años venideros. El primero de los candidatos es el IDN-6566, una pequeña molécula inhibidora irreversible de las caspasas 1, 2, 3, 6, 8 y 9, con lo cual bloquea la apoptosis. Se postuló su utilización terapéutica potencial en varias afecciones hepáticas, como la disfunción postrasplante, hepatitis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica y hepatitis viral crónica. En un modelo de trasplante hepático en ratas, el fármaco protegió las células endoteliales hepáticas de la agresión apoptótica y, cuando se agregó a la solución conservadora del órgano, previno las

lesiones por reperfusión.⁵⁷ Los resultados de un estudio de fase IIA de escalamiento de dosis indicaron que el IDN-6566 fue bien tolerado y disminuyó significativamente los niveles de transaminasas en pacientes con infección por VHC.⁵⁸ Se esperan los datos de otros estudios clínicos (Pokros, Schiff, Shiffman y col. *Hepatology*, manuscrito remitido en 2005).

Vacunación terapéutica

La inmunización profiláctica contra las enfermedades infecciosas ha sido uno de los grandes logros de la ciencia médica y ha permitido salvar millones de vidas y ahorrar miles de millones de dólares anuales.⁵⁹

No obstante, la obtención de una vacuna eficaz contra la infección por hepatitis C constituye todavía un gran desafío. Poco después del descubrimiento del VHC, se comunicó que los chimpancés podían reinfectarse con el mismo inóculo del virus, lo que redujo sustancialmente la esperanza de sintetizar una vacuna tan rápidamente como ocurrió con la hepatitis B.⁶⁰ Sin embargo, las vacunas pueden efectivamente ser "protectoras", aun en caso de reinfección, fundamentalmente al modificar la historia natural de la enfermedad. Cuando los chimpancés con infección previa fueron reexpuestos al VHC, la enfermedad fue menos grave, duró menos tiempo y disminuyeron los niveles de viremia.^{61,62} Estos hallazgos despertaron el interés de la vacunación terapéutica como una estrategia para controlar los procesos de la enfermedad inducidos por el VHC, aun cuando no se pueda erradicar el virus en sí.

En los estudios preclínicos se utilizaron varios enfoques, como las vacunas ADN, los nuevos adyuvantes, vectores bacterianos atenuados y proteínas recombinantes. Una vacuna prometedora es la glicoproteína recombinante E1 de superficie del VHC. Esta molécula fue evaluada en un estudio clínico aleatorizado de pacientes con infección crónica por VHC a los que se les administraron inyecciones intramusculares múltiples de E1 durante un período cercano a los 14 meses. Significativamente, hubo una reducción de los niveles plasmáticos de aminotransferasas y de los puntajes de fibrosis de las biopsias hepáticas que se correspondió con un aumento de los niveles de anticuerpos anti-E1.⁶³ No obstante, no se constató un descenso del ARN del VHC y los beneficios aparentes solamente se observaron en menos del 40% de los pacientes tratados, aunque estos resultados sientan las bases para la realización de estudios ulteriores, quizás en asociación con fármacos antivirales.

Los datos preliminares presentados en la conferencia del 2005 de la *European Association for the Study of the Liver* indicaron que la inmunogenicidad de la vacunación E1 no se potenció con la asociación de interferón-alfa pegilado y ribavirina, pero aún se esperan los resultados de los estudios de progresión de fibrosis hepática y RVS.⁶⁴

Otra vacuna candidata alternativa es la IC41, una combinación de cinco péptidos del VHC y el adyuvante L-poliarginina. En un estudio clínico multicéntrico que involucró pacientes con VHC, que previamente no habían respondido al tratamiento, la vacunación con IC41 indujo un aumento de la respuesta de las células CD4⁺ y CD8⁺ específicas del VHC en la mayoría de los pacientes y, en algunos casos, caídas pasajeras de los niveles del ARN del VHC. La vacuna fue segura y no se comunicaron brotes de hepatitis significativos.⁶⁵ Como se mencionó anteriormente, los estudios futuros probablemente combinen la vacunación terapéutica y las terapias antivirales.

Conclusión

Quizá las lecciones más importantes que hacen al futuro de los tratamientos inmunomoduladores puedan ser tomadas de nuestra propia experiencia con la ribavirina. Este fármaco es terapéuticamente ineficaz cuando se lo utiliza solo e induce efectos colaterales hemolíticos dependientes de la dosis, además de no haberse probado que sea muy efectivo para obtener respuestas virológicas sostenidas en asociación con los interferones estándar y pegilados.

Esto sugiere que descartar las supuestas drogas inmunomoduladoras que no sean tan eficaces cuando se las utiliza en monoterapia quizá sea una decisión incorrecta y podría resultar en la pérdida de un fármaco que realmente sea beneficioso cuando se lo emplea asociado a otros.

Por el contrario, es poco probable que los nuevos fármacos con un perfil de efectos colaterales más benigno, como la IL-12, sean utilizados asociados a los regímenes terapéuticos disponibles.

Por lo tanto, la mayoría de las moléculas analizadas en este artículo necesitarán ser estudiadas más a fondo, tal vez asociadas a interferones pegilados y ribavirina, para determinar su valor real, especialmente en lo que respecta a criterios de valoración clínicos como la RVS y los puntajes de fibrosis. Probablemente esto sea un proceso muy prolongado, pero en virtud de los beneficios potenciales que los pacientes obtendrían la espera bien vale la pena.

blemente esto sea un proceso muy prolongado, pero en virtud de los beneficios potenciales que los pacientes obtendrían la espera bien vale la pena.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siicsalud.com

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Bibliografía

1. Thimme R, Bukh J, Spangenberg HC, et al. Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:15661-8, 2002.
2. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 5:215-29, 2005.
3. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. AASLD practice guideline: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 39:1147-71, 2004.
4. Alberti A, Benvenuto L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 38(Suppl 1):S104-18, 2003.
5. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peg-interferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomized trial. *Lancet* 358:958-965, 2001.
6. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 140:346-355, 2004.
7. Aspínall RJ, Pockros PJ. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 20:917-29, 2004.
8. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 126:1015-23, 2004.
9. Zhong J, Gastaminza P, Cheng G, et al. Robust hepatitis C virus infection in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:9294-9, 2005.
10. Lindenbach BD, Evans MJ, Syder AJ, et al. Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science* 2005 Jun 9 [Epub ahead of print].
11. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med* 2005 Jun 12; [Epub ahead of print].
12. Trinchieri G. Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. *Annu Rev Immunol* 13:251-76, 1995.
13. Gately MK, Renzetti LM, Magram J, et al. The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses. *Annu Rev Immunol* 16:495-521, 1998.
14. Rossol S, Marinou G, Carucci P, et al. Interleukin-12 induction of Th1 cytokines is important for viral clearance in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 99:3025-33, 1997.
15. Kanto T, Hayashi N, Takehara T, et al. Impaired allostimulatory capacity of peripheral blood dendritic cells recovered from hepatitis C virus-infected individuals. *J Immunol* 162:5584-91, 1999.
16. Tsubouchi E, Akbar SM, Murakami H, et al. Isolation and functional analysis of circulating dendritic cells from hepatitis C virus (HCV) RNA-positive and HCV RNA-negative patients with chronic hepatitis C: role of antiviral therapy. *Clin Exp Immunol* 137:417-23, 2004.
17. Eisen-Vandervelde AL, Waggoner SN, Yao et al. Hepatitis C virus core selectively suppresses interleukin-12 synthesis in human macrophages by interfering with AP-1 activation. *J Biol Chem* 279:43479-86, 2004.
18. Schlaak JF, Pitz T, Lohr HF, et al. Interleukin 12 enhances deficient HCV-antigen-induced Th1-type immune response of peripheral blood mononuclear cells. *J Med Virol* 56:112-7, 1998.
19. O'Brien CB, Moonka DK, Henzel BS, et al. A pilot trial of recombinant interleukin-12 in patients with chronic hepatitis C who previously failed treatment with interferon- α . *Am J Gastroenterol* 96:2473-9, 2001.
20. Pockros PJ, Patel K, O'Brien C, et al. A multicenter study of recombinant human interleukin 12 for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in patients nonresponsive to previous therapy. *Hepatology* 37:1368-74, 2003.
21. Zeuzem S, Hopf U, Carreno V, et al. A phase III study of recombinant human interleukin-12 in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 29:1280-7, 1999.
22. McHutchison JG, Giannelli G, Nyberg L, et al. A pilot study of daily subcutaneous interleukin-12 in patients with chronic hepatitis C infection. *J Interferon Cytokine Res* 19:1265-70, 1999.
23. Nelson DR, Lauwers GY, Lau JY, Davis GL. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders. *Gastroenterology* 118:655-60, 2000.
24. Nelson DR, Tu Z, Soldevila-Pico C, et al. Long-term interleukin 10 therapy in chronic hepatitis C patients has a proviral and anti-inflammatory effect. *Hepatology* 38:859-68, 2003.
25. Kittlesen DJ, Chianese-Bullock KA, Yao ZQ, et al. Interaction between complement receptor gC1qR and hepatitis C virus core protein inhibits T-lymphocyte proliferation. *J Clin Invest* 106:1239-49, 2000.
26. Francavilla V, Accapezzato D, De Salvo M, et al. Subversion of effector CD8+ T cell differentiation in acute hepatitis C virus infection: exploring the immunological mechanisms. *Eur J Immunol* 34:427-37, 2004.
27. Pardo M, Castillo I, Oliva H, et al. A pilot study of recombinant interleukin-2 for treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 26:1318-21, 1997.
28. Hengge UR, Roggendorf M, Goos M. Lack of significant viral load alterations of hepatitis B virus and hepatitis C virus during treatment with IL-2 and highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 14:2617-9, 2000.
29. Thibault V, Delaugerre C, Calvez V, et al. Interleukin 2 treatment does not modify hepatitis B or C replication in human immunodeficiency virus-infected patients: results from a randomized control trial. *Hepatology* 35:2388-9, 2002.
30. Serrate SA, Schulof RS, Leonardis L, et al. Modulation of human natural killer cell cytotoxic activity, lymphokine production, and interleukin 2 receptor expression by thymic hormones. *J Immunol* 139:2338-43, 1987.
31. Rasi G, DiVirgilio D, Mutchnick MG et al. Combination thymosin alpha 1 and lymphoblastoid interferon treatment in chronic hepatitis C. *Gut* 39:679-683, 1996.
32. Sherman KE, Sjogren M, Creager RL et al. Combination therapy with thymosin alpha 1 and interferon for the treatment of chronic hepatitis C infection: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Hepatology* 27:1128-1135, 1998.
33. Rustgi V. Combination therapy of thymalfasin (thymosin- α 1) and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C virus infection who are non-responders to standard treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 19(S6):S76-S78, 2004.
34. Farrar MA, Schreiber RD. The molecular cell biology of interferon-gamma and its receptor. *Annu Rev Immunol* 11:571-611, 1993.
35. Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Cellular responses to interferon-gamma. *Annu Rev Immunol* 15:749-795, 1997.
36. Pinzani M, Marra F. Cytokine receptors and signaling in hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 21:397-416, 2001.
37. Tsuruoka N, Sugiyama M, Tawaragi Y, et al. Inhibition of in vitro angiogenesis by lymphotoxin and interferon-gamma. *Biochem Biophys Res Commun* 155:429-35, 1988.
38. Cheney IW, Lai VC, Zhong W, et al. Comparative analysis of anti-hepatitis C virus activity and gene expression mediated by alpha, beta, and gamma interferons. *J Virol* 76:11148-54, 2002.
39. Soza A, Heller T, Ghany M, et al. Pilot study of interferon gamma for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 43:67-71, 2005.
40. Muir AJ, Sylvestre PB, Rockey DC. Interferon gamma-1b for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 124(Suppl 1):A718, 2003.
41. Pockros PJ, Jeffers L, Afdhal N, et al. Final results of a double-blind, placebo-controlled trial of the antifibrotic efficacy of IFN gamma-1b in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 128(4):suppl 2:A715, 2005.
42. Dockrell DH, Kinghorn GR. Imiquimod and resiquimod as novel immunomodulators. *J Antimicrob Chemother* 48:751-5, 2001.
43. Pockros PJ, Tong M, Wright T et al. A phase IIa placebo-controlled, double blind trial to determine the safety, tolerability, PK/PD of an oral interferon inducer, resiquimod, in chronic HCV. *Gastroenterology* 124 (Suppl 1):A766, 2003.
44. Horsmans Y, Berg T, Desager JP, et al. Isatoribine, a toll-like receptor 7 agonist, significantly reduced plasma viral load in a clinical proof-of-concept study in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 40(suppl 1):282A-283A, 2004.
45. Tilg H, Vogel W, Dinarello CA. Interferon- α induces circulating tumor necrosis factor receptor p55 in humans. *Blood* 85:433-5, 1995.
46. Zein NN; Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 42:315-22, 2005.
47. Lau JY, Tam RC, Liang TJ, et al. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 35:1002-9, 2002.
48. Zhou S, Liu R, Baroudy BM, et al. The effect of ribavirin and IMPDH inhibitors on hepatitis C virus subgenomic replicon RNA. *Virology* 310:333-42, 2003.
49. McHutchison JG, Cheung R, Shiffman M, et al. A 4-week trial of VX497 (an IMPDH inhibitor) combined with interferon in previously untreated patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 34(suppl):329A, 2001.
50. Zha J, Garg V, McNair L, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of merimepodib and ribavirin in pegylated interferon- α /ribavirin/merimepodib treated genotype-1 HCV patients non-responsive to previous therapy with interferon- α /ribavirin. *Hepatology* 40(suppl 1):250A, 2004.
51. Cornberg M, Hinrichsen H, Teuber G, et al. Mycophenolate mofetil in combination with recombinant interferon alfa-2a in interferon-nonresponder patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 37:843-7, 2002.
52. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347:975-82, 2002.
53. Watson J. Prospects for hepatitis C virus therapeutics: Levovirin and Viramidine as improved derivatives of ribavirin. *Curr Opin Investig Drugs* 3:680-683, 2002.
54. Pockros PJ, Pessoa MG, Diago M, et al. Combination of levovirin (LVV) and peginterferon alfa-2a (40 kd) (Pegasys®) fails to generate a virological response comparable to ribavirin (RBV, Copegus®) and peginterferon alfa-2a (40 kd) in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 40(suppl 1):391A, 2004.
55. Lin CC, Lourenco D, Xu G, Yeh LT. Disposition and metabolic profiles of [14 C]viramidine and [14 C]ribavirin in rat and monkey red blood cells and liver. *Antimicrob Agents Chemother* 48:1872-5, 2004.
56. Gish RG, Nelson D, Arora S et al. Virologic and safety outcomes in therapy-naive patients treated for chronic hepatitis C with viramidine in combination with pegylated interferon alfa-2a. *Gastroenterology* 128(4 suppl 2):A681, 2005.
57. Natori S, Higuchi H, Contreras P, Gores GJ. The caspase inhibitor IDN-6556 prevents caspase activation and apoptosis in sinusoidal endothelial cells during liver preservation injury. *Liver Transpl* 9:278-84, 2003.

La bibliografía completa puede consultarse en www.siicsalud.com

Atualização acerca do papiloma do urotélio

Update on urotelial papiloma



Luís Manuel Cardoso Manso Xambre,
Columnista Experto de SIC

Médico. Hospital Pedro Hispano, ULS Matosinhos, Póvoa de Varzim, Portugal

Abstract

Inverted papilomas are rare urotelial neoforations, which account for 2.2% to 4.5% of urotelial neoplasms (benign or malignant). Most of them have vesical location, namely on the trigonal area, although there are cases which have been described along the whole of the urinary excretory system. In spite of the well defined histological criteria, their origin is not entirely understood. Considered as benign tumors in the past, multiple evidence points out to the possibility of recurrence and to association with urotelial carcinomas, synchronic or metachronic, thus causing problems with the patient's follow-up. The distinction between inverted papilomas and urotelial carcinomas also poses problems, especially when located in the high excretory system, very often leading to aggressive, unnecessary surgical procedures with loss of kidney units. The authors present a critical review of the available literature on the etiology, clinical presentation, diagnostic criteria, treatment and prognostic aspects of this condition.

Key words: papilloma inverted, urothelium, carcinoma, oncology, bladder, urether

Introdução

Os papilomas invertidos são lesões uroteliais pouco frequentes, responsáveis por cerca de 2.2% das neoplasias uroteliais (benignas e malignas). Esta lesão passou a ser denominada desta forma e reconhecida como entidade patológica autónoma desde que Potts e Hirst fizeram a sua descrição em 1963 (embora se aceite [aunque se acepte] que uma descrição prévia havia sido realizada por Paschkis em 1927).

Apresentam localização maioritariamente vesical, embora tenham sido descritos noutras (en otras) localizações ao longo do tracto urinário, nomeadamente bacinete (pelvis renal), junção (unión) pieloureteral, ureter ou mesmo uretra anterior. Até ao presente momento aparecem relatados na literatura cerca de 1 000 casos, quase todos sob a forma (bajo la forma) de casos isolados ou pequenas séries. O diagnóstico é histológico, baseando-se em critérios bem definidos.

Discussão

O termo (término) papiloma invertido foi usado para descrever uma neoforização vesical pela primeira vez por Potts e Hirst em 1963,¹ embora, de acordo com Andersom terá sido (habría sido) Paschkis que descreveu inicialmente a lesão, reportando quatro casos que denominou como tumores adenomatosos vesicais, apresentando as características hoje aceites (hoy aceptadas) para o diagnóstico destas lesões.^{2,3} Trata-se de uma entidade patológica rara, estando descritos na literatura até ao (hasta el) mo-



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Resumo

Os papilomas invertidos são neoforizações uroteliais raras, constituindo entre 2.2% e 4.5% das neoplasias uroteliais (benignas ou malignas). Apresentam maioritariamente localização vesical, nomeadamente (principalmente) a nível da região trigonal, embora haja (aunque hay) casos descritos ao longo de todo o aparelho (aparato) excretor urinário. Apesar dos critérios histológicos estarem bem definidos, a sua génese é incompletamente compreendida. Considerados no passado tumores benignos, múltiplas evidências apontam para a possibilidade de recorrência e associação com carcinomas uroteliais, de forma síncrona ou metacrónica, impondo (imponiendo) problemas no que toca ao seguimento dos doentes (enfermos). Colocam problemas ao nível de diagnóstico diferencial com os carcinomas uroteliais, designadamente quando localizados no aparelho excretor alto, motivando muitas vezes atitudes cirúrgicas agressivas desnecessárias, condicionando perda (pérdida) de unidades renais. Os autores realizam uma revisão crítica da literatura disponível acerca da etiologia, clínica, critérios e meios de diagnóstico, tratamento e aspectos de prognóstico desta afecção.

Palabras clave: papiloma invertido, urotelial, carcinoma, oncologia, vesical, ureter

mento cerca de 1 000 casos, maioritariamente sob a forma de casos isolados. As maiores séries correspondem a poucas dezenas de casos, abarcando períodos de tempo muito dilatados.⁴⁻⁷ Numa série de 1 829 tumores uroteliais classificada por Kunze, apenas 2.2% correspondiam a papilomas invertidos.⁸ Autores como Tsujimura et al por seu lado apontam (señalan) para valores da ordem dos 4.5%.⁹ Em todas as séries publicadas se verifica uma forte predominância pelo sexo masculino em relação ao feminino, variando entre 3:1 a 7:1, com valor médio de 5:1,¹⁰ o que contrasta com o carcinoma urotelial cuja (cuya) relação se situa à volta de (alrededor de) 2:1.

Habitualmente aparecem em pacientes na sexta ou sétima década de vida, mas podem ocorrer em qualquer idade, havendo mesmo casos descritos em crianças (niños).^{11,12} De qualquer modo, nas maiores séries publicadas, a grande maioria dos doentes apresentavam idades compreendidas entre os 50 e os 79 anos de idade.

A maioria dos casos descritos (cerca de 90%) corresponde a localização vesical, sobretudo ao nível do trigono, colo (cuello) vesical e uretra prostática. Há no entanto casos descritos com lesões localizadas virtualmente em todas as possíveis localizações ao longo (a lo largo) do excretor urinário, estando descritos casos envolvendo bacinete (7%), ureter, particularmente os terços médio e distal, e uretra (3%).¹³⁻¹⁶ As lesões do excretor alto correspondem sensivelmente a cerca de 3% do total. Normalmente trata-se de lesões únicas, pequenas, compreendidas entre os 5 e os 30 mm. A localização multifocal está descrita em menos de 10% dos casos.^{4,5}

A forma de apresentação traduz-se normalmente por hematúria macroscópica ou sintomas urinários baixos de tipo obstructivo, especialmente nos casos de lesões localizadas ao nível do trigono, colo vesical, uretra prostática ou mesmo uretra anterior,¹⁵ havendo inclusive um caso em que o próprio papiloma foi comprovadamente responsável por retenção urinária aguda por efeito (efecto) de massa.¹³ Em muitas destas situações no entanto (sin embargo), as queixas (quejas) urinárias obstructivas são provavelmente o resultado de hipertrofia prostática concomitante ao invés (al contrario) de originadas pelo próprio papiloma.^{10,17}

Recepción: 21/4/2006 - Aprobación: 14/12/2006

Primera edición, www.sic.salud.com: 23/2/2007

Participaron en la investigación: Manuel Augusto Alves Cerqueira, Licenciado em Medicina, Interno do Internato Complementar de Urologia, Hospital Pedro Hispano, ULS Matosinhos, Póvoa de Varzim, Portugal.

Fernando de Jesus Silva Carreira, Licenciado em Medicina, Especialista de Urologia pela Ordem dos Médicos. Director de Serviço, Hospital Pedro Hispano, ULS Matosinhos, Póvoa de Varzim, Portugal.

André Filipe Martins Figueiredo Cardoso, Licenciado em Medicina, Interno do Internato Complementar de Urologia, Hospital Pedro Hispano, ULS Matosinhos, Póvoa de Varzim, Portugal.

Enviar correspondencia a: Dr. Luís M. Cardoso Manso Xambre, Hospital Pedro Hispano, ULS Matosinhos, 4490-157, Póvoa de Varzim, Portugal.

Tabela 1. Critérios histológicos de diagnóstico de Henderson.

Lesão de configuração invertida
Revestimento por epitélio normal
Uniformidade das células epiteliais de revestimento
Mitoses ausentes ou raras
Formação de microcistos (criptas)
Presença de metaplasia escamosa

Nos casos de lesões ureterais podem igualmente manifestar-se por lombalgia, embora seja mais frequente como forma de apresentação a hematuria. Podem igualmente cursar de forma assintomática.

Os achados (*hallazgos*) radiológicos são perfeitamente inespecíficos, encontrando-se por vezes defeitos de subtração (30% a 50% dos casos)¹⁰ ou aspectos sugestivos de obstrução infravesical, mais uma vez motivados por patologia concomitante. Noutros casos os estudos imagiológicos não revelam qualquer alteração. Os achados ecográficos são igualmente inespecíficos e indistinguíveis dos encontrados nos carcinomas uroteliais (figura 1).

Tal como para todas as neoplasias vesicais, a endoscopia constitui o método diagnóstico de escolha (*de elección*). Estes tumores normalmente aparecem como pequenos nódulos elevados, sólidos ou por vezes (*a veces*) pediculados apresentando base de implantação larga, de superfície lisa ou mamilonada com a localização e dimensões já referidas. O aspecto papilar (próprio dos carcinomas de células de transição) não é característico já que o crescimento se faz (*se produce*) de forma endofítica e o epitélio que os recobre é caracteristicamente normal.

Uma vez que os papilomas invertidos são recobertos por epitélio de transição normal e que o seu crescimento se faz no sentido intramural, a citologia urinária carece de valor no diagnóstico. A morfologia citológica é na maioria das situações normal ou apresenta alterações reacionais inespecíficas. Os poucos registos de citologias positivas correspondem a situações de tumores uroteliais síncronos, que são relativamente frequentes como veremos.

O diagnóstico é em última análise anatomo-patológico e assenta em critérios histológicos específicos descritos por Henderson¹⁸ (tabela 1). Os achados típicos são os de uma lesão polipóide recoberta por epitélio transicional normal. Por baixo (*debajo*) desta superfície observam-se numerosas trabéculas, cordões ou maciços (*macizos*) celulares comunicantes e interdigitantes envolvidos por um estroma de tecido (*tejido*) conjuntivo laxo (figuras 2 e 3). As células apresentam um padrão monomórfico, mitoses raras ou ausentes, dando origem a aspectos de paliçada (*empalizada*) na periferia da lesão. Na região central podem ver-se cistos ou criptas comunicantes contendo material PAS positivo, dando-lhe um aspecto pseudoglandular adenomatoso. Apesar da existência de critérios histológicos bem estabelecidos, o diagnóstico diferencial com outras entidades é muitas vezes difícil, nomeadamente com situações de cistite cística, cistite glandular, ninhos (*nidos*) de von Brunn. Mais problemático é o diagnóstico diferencial com carcinomas uroteliais de baixo grau (*grado*), particularmente quando estes apresentam padrão (*patrón*) de crescimento invertido, com óbvias implicações terapêuticas/prognósticas.

Kunze descreveu posteriormente dois tipos básicos de papilomas invertidos de acordo com o padrão de crescimento aos quais chamou (*denominó*) glandular e trabecular, conferindo-lhe (*confiriéndole*) patogénese e prognósticos diferentes, aspectos que não se encontram aceitação universal.^{8,19} O tipo trabecular caracteriza-se por apresentar cordões de células transicionais que se anastomosam em profundidade, elevando o epitélio de superfície e conferindo-lhe uma aparência pseudopolipóide. Por sua vez o tipo glandular designa a existência de ninhos de células uroteliais que rodeiam espaços pseudoglandulares, ocasionalmente em contacto com o epitélio superficial.¹⁴ Houve (*Hubo*) igualmente tentativas para definir uma classificação histopatológica para estas lesões, embora nenhuma (*ninguna*) delas se encontre amplamente em uso.²⁰

A etiologia dos papilomas invertidos permanece desconhecida. Na descrição inicial, Potts e Hirst sugeriram que estas lesões resultariam da transformação neoplásica das células basais das glândulas subtrigonais de Home ou glândulas subcervicais de Albarran.^{1,10} Uma vez que estas lesões foram posteriormente sendo descritas em localizações extra-vesicais, esta hipótese etiológica foi posta de parte (*fue dejada de lado*). Cummings e

Matz por seu lado defenderam a hipótese de o papiloma invertido não se tratar de uma lesão propriamente neoplásica, mas antes uma reacção de tipo hiperplásico em resposta à inflamação crónica ou agentes irritativos.^{21,22} Esta hipótese encontra apoio no facto destas lesões se localizarem predominantemente em áreas de maior potencial de irritação crónica, serem raramente multicêntricas e apresentarem uma taxa de recorrência muito baixa. Kunze e associados colocam por seu turno a hipótese de que os dois tipos de papiloma invertido (trabecular e glandular) terem (*tiene*) origem distinta.

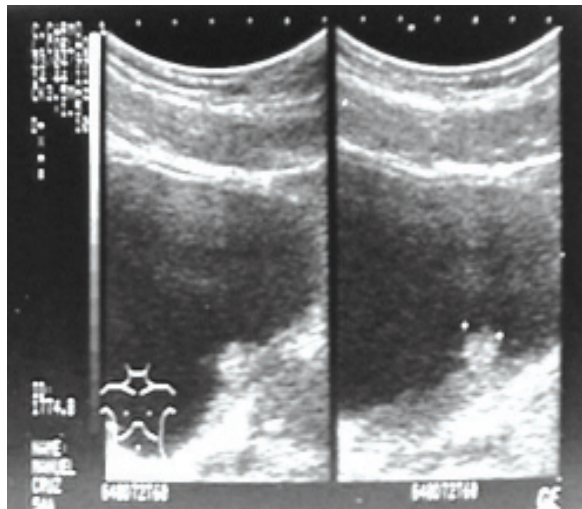


Figura 1. Papiloma invertido. Achados ecográficos. Tomado de: Xambre L, Prisco R, Lages R, Carreira F, Honavar M. Papilomas invertidos, casuística del servicio y revisión de la literatura. *Actas Urol Esp* 27 (8):605-610, 2003.

De acordo com estes autores o tipo trabecular será originado a partir de alterações proliferativas das células basais. O papiloma de tipo glandular teria origem num processo multifásico. Este iniciar-se-ia (*se iniciaría*) com o desenvolvimento de ninhos de Von Brunn. Estes progrediriam para lesões de cistite cística, cistite glandular e finalmente culminariam no próprio papiloma.^{8,10,17} Esta visão é igualmente apelativa (*llamativa*) dada a grande semelhança entre as lesões de cistite glandular e os papilomas, existindo situações em que estas lesões coexistem. Apesar de tudo, presentemente a maioria dos autores defendem que estas lesões correspondem a uma verdadeira neoplasia, ainda que de baixo grau de agressividade.

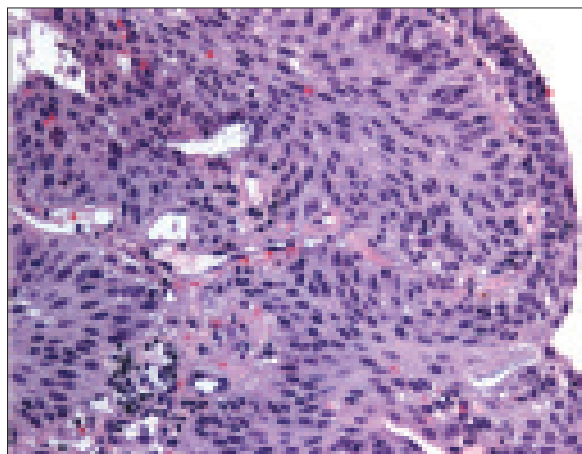


Figura 2. Papiloma invertido. Neoformação de células uroteliais formando cordões na lâmina própria com alguns microquistos (Hematoxilina-eosina). Tomado de: Xambre L, Prisco R, Lages R, Carreira F, Honavar M. Papilomas invertidos, casuística del servicio y revisión de la literatura. *Actas Urol Esp* 27 (8):605-610, 2003.

Um outro aspecto que igualmente não clarificado é o carácter benigno ou maligno destas lesões. O papiloma invertido foi encarado como uma entidade benigna até aos anos (*años*) 70. A partir dos anos 80, a documentação de recorrência e aparecimento subsequente ou simultâneo de carcinomas uroteliais chamaram (*llamaron*) progressivamente a atenção para o poten-

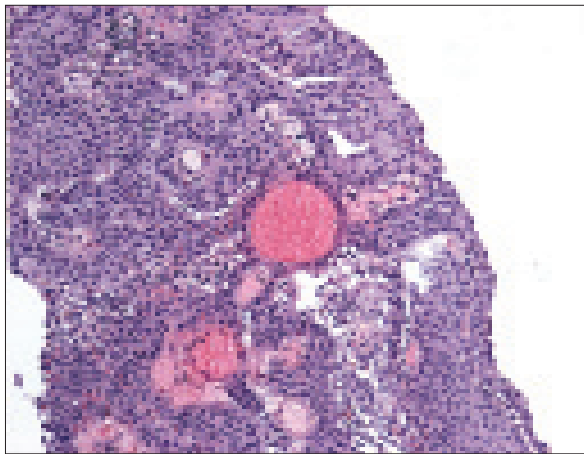


Figura 3. Papiloma invertido. Maior ampliação, demonstrando urotélio normal à superfície e células uroteliais subjacentes com atipia mínima (Hematoxilina-eosina). Tomado de: Xambre L, Prisco R, Lages R, Carreira F, Honavar M. Papilomas invertidos, casuística del servicio y revisión de la literatura. *Actas Urol Esp* 27 (8):605-610, 2003.

cial maligno destas lesões. Se por um lado os aspectos histológicos, a baixa taxa de recorrência quando comparada com a dos carcinomas uroteliais (5% face a cerca de 60%), multifocalidade pouco frequente (rondando os 5%), ausência de comportamento invasivo e ausência de metastização falam (*hablan*) a favor de benignidade, por outro lado está bem estabelecida a relação destas lesões com o carcinoma urotelial.

Autores como Mattelaer et al referem por exemplo cifras da ordem de 10% a 15% para a ocorrência global de achados como multiplicidade, recorrência ou aparecimento de carcinoma urotelial.²³ Pode mesmo dizer-se que este é relatado nas diversas séries como ocorrendo quer previamente, de forma síncrona, ou diferida em cerca de 10% dos casos.

Este valor é porventura (*sin embargo*) mais elevado ainda quando se trate de papilomas do excretor alto (cerca de 3 vezes), particularmente para papilomas de dimensões superiores a 2 cm.^{4,5} Há inclusivé casos descritos de coexistência destas lesões na mesma peça (*pieza*) cirúrgica.^{4,7,14} Estes dados sugerem que os factores envolvidos na génese deste tipo de lesões sejam comuns. Por outro lado, as tentativas de estratificar o potencial de

agressividade destas lesões ou a probabilidade de desenvolvimento subsequente de carcinoma de células de transição, através da determinação da ploidia celular, actividade proliferativa (expressão do antígeno nuclear Ki-67) e expressão de p53 apresentam no mínimo resultados díspares,²⁴ mantendo-se a necessidade de identificação de marcadores moleculares mais eficazes.

O tratamento de escolha para o papiloma invertido é a ressecção endoscópica.²⁵ Problemas particulares são colocados pelos papilomas invertidos do excretor alto, dado que um diagnóstico clínico seguro e preciso é impossível. Se por um lado as abordagens endoscópicas e minimamente invasivas do aparelho urinário alto sofreram difusão praticamente universal e se tornaram práticas rotineiras, permitindo o acesso a virtualmente a totalidade do aparelho urinário, a esmagadora (*abrumadora*) maioria dos papilomas invertidos do excretor alto continuam a ser tratados através de procedimentos ablativos (nefro-ureterectomias, realizadas por cirurgia clássica ou laparoscópica). É no entanto notório que episodicamente apareçam na literatura casos em que a abordagem inicial fez uso das técnicas endoscópicas como forma de obtenção de tecido, permitindo um diagnóstico seguro, conduzindo à preservação das unidades renais respectivas.²⁶ A instilação de citostáticos não está indicada, excepto logicamente para os casos em que a coexistência de tumor urotelial o indique.

Pelos aspectos expostos acima (*arriba*), designadamente os relacionados com a história natural desta patologia e suas relações com os carcinomas uroteliais, impõem-se logicamente um seguimento adequado destes doentes. Importa neste capítulo dizer que, numa área em que tantos aspectos permanecem no capítulo da incerteza, não há logicamente protocolos de seguimento minimamente consensuais, embora passem sempre pela vigilância endoscópica e imagiológica.²⁷ Há evidência no entanto que, tal como de resto para as neoplasias uroteliais, este seguimento deverá ser mais apertado (*ajustado*) inicialmente, dado que a maioria das recorrências (79%) ocorrem nos primeiros dois anos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.sicisic.com

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Bibliografía

- Potts AF, Hirst E. Inverted papilloma of the bladder. *J Urol* 90:175, 1963.
- Paschkis R. Uber adenome der Harnblase. *Z Urol Chir* 21:315, 1927.
- Anderson C, Johansson S, Petterson S. Inverted papilloma of the urinary tract. *J Urol* 127:1132-1134, 1982.
- Asano K, Miki J, Maeda S, Naruoka T, Takahashi H, Oishi Y. Clinical studies on inverted papilloma of the urinary tract: report of 48 cases and review of the literature. *J Urol* 170:1209-1212, 2003.
- Spevack L, Herschorn S, Srigley J. Inverted papilloma of the upper urinary tract. *J Urol* 153:1202-1204, 1995.
- Kyriakos M, Royce RK. Multiple simultaneous inverted papillomas of the urinary tract. A case report with a review of ureteral and renal pelvis inverted papillomas. *Cancer* 63:368-380, 1989.
- Graiger R, Gikas PW, Grossman HB. Urothelial carcinoma occurring within an inverted papilloma of the ureter. *J Urol* 143:802-804, 1990.
- Kunze E, Schauer A, Schmitt M. Histology and histogenesis of two different types of inverted papillomas. *Cancer* 51:348, 1983.
- Tsujimura A, Oka T, Miki T, Gotoh T, Tsukikawa M, Sugao H et al. Clinical studies of inverted papilloma of the bladder. *Hinyokika Kyo* 42:423, 1996.
- Witjes JA, Balken MR, Van de Kaa CA. The prognostic value of a primary inverted papilloma of the urinary tract. *J Urol* 158:1500-1505, 1997.
- Isaac J, Lowichik A, Cartwright P, Rohr R. Inverted papilloma of the urinary bladder in children: case report and review of prognostic significance and biological potential behavior. *J Ped Surg* 35(10):1514-6, 2000.
- Yiagi H, Igawa M, Shiina H, Shigeno K, Yoneda T, Wada Y, Urakami S. Inverted papilloma of the urinary bladder in a girl. *Urol Int* 63(4):258-60, 1999.
- Monge Mirallas JM, Asensio Lahoz A, Martínez Bretones F, Acinas García O. Presentación de dos nuevos casos de papiloma invertido vesical, cursando uno de ellos con obstrucción urinaria aguda. *Actas Urol Esp* 24(5):419-422, 2000.
- Cuesta Alcalá JA, Caballero Martínez MC, Amat Villegas I. Presentación sincrónica de papiloma invertido com focos de carcinoma transicional en pelvis renal derecha y carcinoma urotelial vesical. *Actas Urol Esp* 25(10):750-754, 2001.
- Fernández Borrel A, Peinado Ibarra F, Gómez-Sancho F et al. Cuatro nuevos casos de papiloma invertido urotelial. *Actas Urol Esp* 22(7):620-623, 1998.
- De Diego Rodríguez E, Villanueva Peña A, Hernández Castrillo A, Gómez Ortega JM. Uropatia obstructiva secundaria a papiloma invertido de uréter. *Actas Urol Esp* 29(5):507-510.
- Renfer LG, Kelley J, Belleville WD. Inverted papilloma of the urinary tract: histogenesis, recurrence and associated malignancy. *J Urol* 140:832-834, 1988.
- Henderson DW, Allen PW, Bourne AJ. Inverted urinary papilloma: report of five cases and review of the literature. *Virchows Arch A Path Anat Hist* 366:177, 1975.
- Valero JA, Redondo E, Jiménez C, Gómez ML, Martínez SL. Papiloma invertido transicional: expresión del antígeno nuclear Ki-67 como factor pronóstico. *Arch Esp Urol* 48(9):887-892, 1995.
- Kimura G, Tsuboi N, Nakajima H, Yoshida K, Masugi Y, Akimoto M. Inverted papilloma of the ureter with malignant transformation: a case report and review of the literature. The importance of the recognition of the inverted papillary tumour of the ureter. *Urol Int* 42:30, 1987.
- Matz LR, Wishart VA, Goodman MA. Inverted urothelial papilloma. *Pathology* 6:37, 1974.
- Cummings R. Inverted papilloma of the bladder. *J Path* 12:225, 1974.
- Mattelaer J, Leonard A, Goddeeris P, D'Hoedt M, Van Kerrebroeck P. Inverted papilloma of the bladder: clinical significance. *Urology* 32:192, 1988.
- Cheville JC, Wu K, Sebo TJ, Cheng L, Riehle D, Lohse CM, Pankratz VS. Inverted urothelial papilloma- is ploidy, MIB-1 proliferative activity or p53 protein accumulation predictive of urothelial carcinoma? *Cancer* 88:632-636, 2000.
- Fernández Borrel A, Peinado Ibarra F, Gómez-Sancho F et al. Cuatro nuevos casos de papiloma invertido urotelial. *Actas Urol Esp* 22(7):620-623, 1998.
- Bagley DH, McCue P, Blackstone AS. Inverted papilloma of the renal pelvis: flexible ureteroscopy diagnosis and treatment. *Urology* 36:336, 1990.
- Ferrero Doria R, Huertas Valero E, Coronel Sánchez B, Moreno Pérez F, García Víctor F, Díaz Calleja E. Papiloma invertido de tracto urinario superior. *Actas Urol Esp* 29(4):423-426, 2005.

Avances en el tratamiento del síndrome de Tourette

Advances in the treatment of Tourette's syndrome



Kirsten R. Müller-Vahl, Columnista Experta de SIIC
Assistant Professor at the Department of Clinical Psychiatry;
Head of the Tourette Syndrome Clinic at the Medical School
Hannover, Medical School Hannover, Hannover, Alemania


Abstract

Tics are the hallmarks of a Tourette syndrome (TS). Dopamine receptor antagonists are the approved treatment, although neuroleptic treatment is often unsatisfactory due to side effects. Therefore, there is expanding interest in new therapeutic strategies. From anecdotal reports it has been suggested that Cannabis sativa L. might reduce tics. Two controlled studies in a small number of TS patients demonstrated that delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), the most psychoactive ingredient of cannabis, is effective in the treatment of tics without causing serious adverse effects. In addition, no impairment in neuropsychological performance was observed. Therefore, THC should be added to the list of those drugs that are suitable to reduce tics. We recommend THC treatment in TS patients who did not respond to well-established drugs or develop significant side effects. So far, it is unclear, whether herbal cannabis, other natural or synthetic cannabinoid receptor agonists, or agents that interfere with the inactivation of endocannabinoids may have the best adverse effect profile in the treatment of tics. Available data suggest that the endogenous central cannabinoid CB1 receptor system might regulate motor activity in the basal ganglia. It, therefore, can be speculated that the CB1 receptor system might be involved in the pathophysiology of TS.

Key words: Tourette's syndrome, tics, cannabinoids, marijuana, THC, cannabis

Introducción

El síndrome de Gilles de la Tourette (ST) es un trastorno neuropsiquiátrico caracterizado por tics motores múltiples y uno o más tics vocales. En muchos pacientes se asocia con alteraciones del comportamiento. No se conocen aún las causas que subyacen a la enfermedad pero existen indicios de la participación de vías fronto-subcorticales. Los estudios de neuroimágenes (tomografía computarizada por emisión de fotón único [SPECT] y tomografía por emisión de positrones [PET]) sugirieron que el sistema dopaminérgico está relacionado fisiopatológicamente con esta enfermedad.¹ Además, se sabe que las drogas bloqueantes dopaminérgicas como los neurolepticos (NL) pueden disminuir los tics. No obstante, en muchos pacientes, el tratamiento con NL es poco satisfactorio debido a los efectos colaterales o la reducción incompleta de los tics. O bien se puede utilizar la clonidina, un agonista de los receptores alfa adrenérgicos, o agonistas dopaminérgicos como la pergolida. Por otra parte, se sugirió que la tetrabenazina –un fármaco que disminuye los niveles de dopamina–, la toxina botulínica, la nicotina y el baclofeno pueden ser efectivos en el tratamiento de los tics del ST. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden aumentar los tics al suprimir el efecto de los fármacos neurolepticos. La psicocirugía, como la estimulación cerebral profunda, debería considerarse solamente en aquellos pacientes que padecen tics extremos (asociados o no con psicopatologías graves) y que no responden al tratamiento médico. Las patologías asociadas

 Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

Resumen

Los tics son el sello distintivo del síndrome de Gilles de la Tourette (ST). Los antagonistas dopaminérgicos constituyen el tratamiento de elección aunque los neurolepticos frecuentemente presentan efectos colaterales poco satisfactorios. Por tanto, existe un creciente interés en obtener nuevos enfoques terapéuticos. Algunos informes anecdóticos sugirieron que *Cannabis sativa* podría disminuir los tics. Dos estudios controlados en un número pequeño de pacientes demostraron que el delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) –el ingrediente más psicoactivo de la marihuana– fue efectivo para controlar los tics sin inducir efectos adversos serios. Además, no se observaron alteraciones del desempeño neuropsicológico. Por lo tanto, el THC debería incorporarse al listado de fármacos útiles para el tratamiento de los tics. Nosotros recomendamos la utilización de esta molécula en los pacientes con ST que no respondieron al tratamiento con las drogas de referencia o presentaron efectos adversos significativos. Hasta el momento, no queda claro si la planta de cannabis, los agonistas naturales o sintéticos de los receptores cannabinoides o los agentes que interfieren con la inactivación de los endocannabinoides poseen el mejor perfil de efectos adversos en el tratamiento de los tics. Los datos disponibles sugieren que el sistema del receptor cannabinoide central endógeno CB1 podría regular la actividad motora de los ganglios de la base. Por lo tanto, se puede especular que este sistema de receptores podría estar relacionado con la fisiopatología del ST.

Palabras clave: síndrome de Tourette, tics, cannabinoides, marihuana, THC, cannabis

clínicamente relevantes requieren la coadministración, por ejemplo, de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) o psicoestimulantes como el metilfenidato o la atomoxetina para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Por otra parte, en estos pacientes deben considerarse intervenciones no farmacológicas como la psicoterapia y tratamientos conductistas.²

Si bien muchos fármacos fueron recomendados para el tratamiento de los tics en el ST, su utilidad, a menudo, es poco satisfactoria. Por lo tanto, existe un creciente interés no sólo en los nuevos y mejor tolerados fármacos neurolepticos (atípicos) sino también en las drogas no neurolepticas. Algunos informes anecdóticos sugieren que la *Cannabis sativa L.* podría ser efectiva para disminuir los tics en el ST.³⁻⁵ Estos estudios preliminares fueron confirmados por estudios de casos^{6,7} y ensayos controlados que investigaron el efecto del delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), el componente psicoactivo más importante de la cannabis, sobre los tics.^{8,9} En esta revisión se resumen todos los informes de casos y los ensayos controlados disponibles que investigaron el efecto de diferentes cannabinoides en el tratamiento de los tics. También se tuvieron en cuenta las limitaciones y los efectos adversos del tratamiento con estos fármacos. Por otra parte, se discutirá el posible papel del sistema de receptores endocannabinoides en la fisiopatología del ST. Asimismo, se mostrarán los resultados preliminares de los estudios de neuroimágenes que utilizaron SPECT y PET e investigaron el sistema del receptor cannabinoide central CB1.^{10,11} Por último, se tratará el beneficio potencial de estos nuevos y sofisticados métodos aplicados a los futuros estudios de neuroimágenes en diferentes trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Recepción: 24/11/2005 - Aprobación: 29/7/2006

Primera edición, www.siicsalud.com: 30/7/2006

Segunda edición, www.siicsalud.com ampliada y corregida: 14/3/2007

Enviar correspondencia a: Dr. Kirsten R. Müller-Vahl, Department of Clinical Psychiatry, Medical School Hannover, D-30625, Hannover, Alemania.

Utilidad clínica de los cannabinoides

Cannabis sativa ha sido utilizada terapéuticamente desde hace cientos de años. No obstante, hacia la mitad del siglo XX, las sustancias derivadas de ella desaparecieron casi completamente debido al surgimiento de drogas más potentes y confiables, la inestabilidad farmacéutica de la cannabis, las dificultades para la estandarización y las restricciones legales. En la década de 1970, la definición estereoquímica y la síntesis del THC, así como la caracterización del sistema de receptores cannabinoides y sus ligandos endógenos (endocannabinoides, anandamida [araquidonoiletanolamida] y 2-araquidonoilglicerol [2-AG]) durante los '90, renovaron el interés por el uso médico potencial de la marihuana y sus derivados.^{12,13} En muchos países no está autorizada la utilización terapéutica de *Cannabis sativa L.*, de manera tal que para investigar el efecto de los cannabinoides en diferentes condiciones médicas, la mayor parte de los estudios clínicos se llevaron a cabo con THC o nabiona, un derivado THC sintético.

Actualmente, el THC se utiliza en el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia en pacientes oncológicos y para estimular el apetito y el aumento de peso de los individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Por otra parte, existen indicios de que el THC podría mejorar el dolor neuropático, la espasticidad, la ataxia y el temblor de la esclerosis múltiple. Además, se sugirió que esta molécula podría resultar efectiva en el tratamiento del dolor agudo y crónico y otras enfermedades como epilepsia, glaucoma y asma. Los estudios preliminares mostraron efectos beneficiosos del THC en el tratamiento de trastornos hiperkinéticos como la distonía y la discinesia inducida por la levodopa en la enfermedad de Parkinson.

Tratamiento del ST con cannabinoides

Sobre la base de dos informes de casos en 1988 y 1994, que incluyeron en total 4 pacientes, se sugirió por primera vez que el fumar (ilegalmente) marihuana (*Cannabis sativa L.*) podía mejorar no sólo los tics sino también las alteraciones de la conducta asociadas al ST.^{3,4} Estos pacientes adultos habían comunicado que no tenían síntomas y presentaban una mejoría significativa de sus tics o su anticipación (sentimiento premonitorio), del comportamiento autolesivo, el mantenimiento de la atención y la hipersexualidad cuando fumaban regularmente marihuana.

Estos informes iniciales fueron sustentados por una encuesta retrospectiva que se llevó a cabo mediante una entrevista estandarizada a 64 pacientes consecutivos con ST atendidos en la *Tourette Clinic* de la Facultad de Medicina de Hannover, Alemania.⁵ De los 17 pacientes que informaron la utilización previa de marihuana, 14 (82%) presentaron disminución o remisión completa de los tics motores y vocales, mejoría del sentimiento premonitorio, del comportamiento obsesivo compulsivo (COC) y del TDAH.

Sobre la base de estos informes prometedores se llevaron a cabo otros estudios que investigaron la utilización del THC en el tratamiento del ST. En un estudio de caso único no controlado se encontró que una dosis oral de 10 mg de THC fue efectiva no sólo para disminuir los tics motores y vocales (el puntaje de gravedad del tic se redujo de 41 a 7 según la *Tourette's Syndrome Global Scale*¹⁴ [TSGS]) sino que mejoró la atención, el control de impulsos, el COC y la anticipación de los tics. La cuantificación de las funciones cognitivas a través de pruebas neuropsicológicas indicó una mejoría en la detección de señales, la atención sostenida y el tiempo de reacción luego del tratamiento con THC.⁶

Otro estudio de caso único sugirió que el tratamiento combinado con THC y un neuroléptico atípico (amisulpirida) fue superior al empleo de cada droga por separado.⁷ Esta observación clínica es congruente con los resultados de estudios en ratas, lo que demuestra que la hipocinesia inducida por el neuroléptico aumentó significativamente luego de la coadministración del THC.^{15,16}

Estos resultados preliminares fueron confirmados por un ensayo aleatorizado, a doble ciego, cruzado, controlado con placebo y de dosis única en 12 adultos con ST.⁸ Estos pacientes fueron tratados por única vez con 5.0, 7.5 o 10 mg de THC. Mediante una escala de autoevaluación (*Tourette Syndrome List* [TSSL]¹⁴) se observó una mejoría significativa de los tics ($p = 0.015$) y el COC ($p = 0.041$) luego del tratamiento con THC, en comparación con el placebo.

Los puntajes obtenidos por el examinador (*Shapiro Tourette-Syndrome Severity Scale*¹⁷ [STSS], *Yale Global Tic Severity Scale*¹⁸ [YGTSS] y TSGS) demostraron una tendencia a favor de una mejoría significativa ($p < 0.1$) o incluso una mejoría significativa manifiesta ($p < 0.05$) cuando se implementaron diferentes subescalas para los tics motores y vocales. No se observaron reacciones adversas graves. Cuatro pacientes comunicaron cefaleas, náuseas, mareos, sofocos, cansancio, disminución de la concentración y alegría, aunque un paciente presentó mareos, ansiedad, temblor, sensibilidad al ruido y a la luz, sequedad bucal y ataxia durante 30 minutos.

Para investigar la influencia de una única dosis de THC sobre el desempeño neuropsíquico se utilizó una variedad de pruebas:¹⁹ la versión alemana del *Auditory Verbal Learning Test*,²⁰ *Digit Span* (subescala de la *Hamburg-Wechsler-Intelligence-Scale*),^{21,22} *Multiple Choice Vocabulary Test*,²³ la Prueba de Retención Visual de Benton,²⁴ la prueba de Detección de Señales,²⁵ el Tiempo de Reacción de Viena, Atención Sostenida (basada en la Prueba de Pauli²⁶), Atención Dividida,²⁷ la Escala de Depresión de Hamilton^{28,29} y el *Symptom Checklist 90-R* (SCL-90-R).^{30,31} No se observaron diferencias significativas en las memorias verbal y visual, tiempo de reacción, inteligencia, atención sostenida, atención dividida, vigilancia y estado de ánimo luego del tratamiento con THC, en comparación con el placebo. Los datos relevados mediante el SCL-90-R mostraron indicios de un deterioro del COC y un incremento de la ansiedad fóbica.¹⁹

Hasta la fecha existe solamente un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, que haya estudiado el efecto del THC en el ST.⁹ En este estudio, 24 adultos con ST fueron tratados con 5 a 10 mg de THC durante un período de 6 meses. Los puntajes utilizados por el examinador, como la Escala de Impresión Clínica Global¹⁴ (CGIS), STSS, YGTSS y una escala basada en videos³² indicaron la existencia de diferencias significativas ($p < 0.05$) o una tendencia ($p < 0.1$) entre los pacientes que recibieron THC y el grupo placebo en diferentes visitas durante el período de tratamiento. Mediante la utilización de las autoescalas (aplicadas por el propio paciente) se constató una diferencia significativa entre ambos grupos en 10 días de tratamiento diferentes ($p < 0.05$); 13 días después se detectó una tendencia significativa ($p < 0.1$).

El análisis de la varianza (ANOVA) indicó también una diferencia significativa ($p = 0.037$). Siete pacientes abandonaron el estudio o debieron ser excluidos, aunque solamente uno debido a efectos colaterales. No se observaron efectos adversos graves. Cinco pacientes del grupo THC comunicaron efectos colaterales leves como cansancio, sequedad bucal, mareos y síndrome confusional. Tres pacientes del grupo placebo mostraron cansancio, mareos, ansiedad y depresión. Un paciente medicado con THC interrumpió el tratamiento en el día 4 (dosis de 5 mg) debido a que presentó ansiedad y excitación.

Nuevamente, se utilizaron distintas pruebas para analizar la influencia del THC sobre el desempeño neuropsicológico:²³ la versión alemana del *Auditory Verbal Learning Test*, la Prueba de Retención Visual de Benton, Atención Dividida y el *Multiple Choice Vocabulary Test*. No se observaron efectos deletéreos sobre el desempeño neuropsicológico, durante el tratamiento o luego de éste, mediante la curva de aprendizaje, interferencia, memoria o reconocimiento de listas de palabras, el período de memoria visual inmediata y la atención dividida. La cuantificación del período de memoria verbal inmediata sugirió, asimismo, una mejoría durante el tratamiento y luego de éste.³³ El COC, la ansiedad, la depresión y el "estado emocional actual" no se modificaron [datos no publicados].

La experiencia clínica aportó algunos indicios de que el tratamiento con THC podría ser más efectivo en mujeres que en varones con ST.^{7,10} Debido a que esta enfermedad es más frecuente en el sexo masculino (proporción 4:1), la mayor parte de los estudios incluyeron más varones que mujeres, de manera tal que la casi totalidad de los datos disponibles se basa en los resultados obtenidos en los primeros. Durante los últimos años, hemos tratado con THC a algunas mujeres aquejadas de ST que no habían respondido al tratamiento neuroléptico o presentaron efectos adversos significativos y sí lo hicieron al THC [datos no publicados]. Se necesitan estudios controlados para investigar si, efectivamente, el sexo influye en el efecto terapéutico del THC en el ST.

Efectos adversos, tolerancia y dependencia del THC

Los datos disponibles de los pacientes con ST sugieren que el THC es bien tolerado en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, se destacó que las dosis utilizadas en los estudios mencionados anteriormente fueron relativamente bajas. Existen indicios de que el THC sería menos tolerado por los pacientes de edad avanzada debido a la disminución de la tasa del metabolismo del fármaco.⁹

Generalmente, la toxicidad *aguda* del THC es baja y no se comunicaron casos de muerte relacionados con el THC (o con cannabis). Los efectos agudos del THC dependen de la dosis y principalmente afectan la psiquis, la cognición, el desempeño psicomotor y la circulación. El efecto colateral más frecuente es la fatiga. Menos usuales son: euforia y disforia, ansiedad, pánico, alteración de la percepción del tiempo, pensamiento fragmentado, alteraciones de la memoria, atención y tiempo de reacción, mareos, marcha inestable, ataxia, disartria, deterioro o mejoría de la coordinación motora, irritabilidad y falta de impulsividad. Más raramente, se observó despersonalización, alucinaciones y agravamiento de los cuadros psicóticos. Otros efectos colaterales posibles del THC son sequedad bucal, inyección (enojamiento) conjuntival, disminución del lagrimeo, taquicardia, incremento de la actividad cardíaca, vasodilatación, hipotensión ortostática, hipertensión (en decúbito), cefalea, vómitos, disminución de la peristalsis, retraso del vaciamiento gástrico, dolores musculares, debilidad, pesadillas y diarrea.

Los grandes consumidores de cannabis están expuestos a un riesgo mayor *→a largo plazo→* de reacciones adversas que alteren la psiquis y la cognición. Los riesgos más importantes están dados por la posibilidad de presentar alteraciones leves de la memoria, la atención y la función ejecutiva, así como el incremento de la sintomatología psiquiátrica, incluida la depresión, ansiedad y pérdida de motivación. El grado de recuperación de la función cognitiva no está claro. Sin embargo, los riesgos a largo plazo no son importantes para la mayor parte de los consumidores de marihuana y para la mayoría de los pacientes que utilizan dosis bajas de THC, por razones médicas, y sus efectos son relativamente leves.³⁵⁻³⁷

Los cannabinoides están contraindicados en los pacientes con enfermedades psicóticas y cardíacas importantes. Además, el THC no debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia. En los niños, estos fármacos deben restringirse a casos muy específicos ya que existen pruebas de que la utilización frecuente de cannabis en los jóvenes se asocia con un aumento de las tasas de síntomas psicóticos, depresión y ansiedad.^{38,39} El THC debe usarse con precaución en los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias, tratamiento concomitante con sedantes, hipnóticos y otras drogas psicoactivas. Los individuos que reciben tratamiento con este fármaco deben ser advertidos para que no operen maquinarias hasta que se establezca que son capaces de tolerar la droga.

Se demostró la existencia de tolerancia al THC para la mayoría de los efectos conductuales y fisiológicos. Generalmente, los síntomas de abstinencia son leves e incluyen la disminución del apetito, intranquilidad, hiperactividad, irritabilidad, insomnio, inquietud, sofocos, sudoración, rinorrea, deposiciones líquidas, hipo y anorexia. No se conocen síntomas físicos de abstinencia definidos.⁴⁰

Un número importante de consumidores de grandes cantidades de cannabis cumplen con los criterios de dependencia a esta sustancia.⁴¹ Sin embargo, existen indicios de que el riesgo de este cuadro disminuye cuando los cannabinoides son utilizados para el tratamiento de los síntomas de enfermedades crónicas como las neurológicas.^{41,42} Existe consenso general de que el riesgo de la dependencia física y psíquica es bajo en comparación con el de los opiáceos, benzodiazepinas, alcohol e incluso el tabaco.^{43,44}

Distintos cannabinoides

Si bien en la actualidad está claro que los agentes que interactúan con el sistema de receptores cannabinoides centrales poseen un potencial terapéutico importante, se desconoce por completo cuál de estos agentes presenta el mejor perfil de efectos adversos. Existe un número limitado de estudios que compararon el efecto clínico del THC con el extracto de la planta

Cannabis sativa. Hay algunas pruebas de que otros agonistas CB1 pueden ser más efectivos y mejor tolerados que el THC, ya que los límites entre sus efectos clínicos y las reacciones psíquicas no deseadas son estrechos. Se puede inducir la liberación de los endocannabinoides a través de la inhibición de su degradación, la que se obtiene, a su vez, con la inhibición de los mecanismos de recaptación o de las enzimas que promueven su catabolismo.⁴⁵

Sistema del receptor cannabinoide central CB1 y función motora

Se identificaron dos subtipos de receptores cannabinoides: el ARNm del CB1 se detectó en el sistema nervioso central y algunos tejidos periféricos (gastrointestinal y reproductivo) y el del CB2 principalmente en las células inmunes.⁴⁶ Se demostró una densidad elevada de receptores CB1 centrales en la sustancia negra, globo pálido, putamen, hipocampo y cerebelo.^{47,48} Dentro de los ganglios de la base, los receptores CB1 predominan en el globo pálido y la *pars reticulata* de la sustancia negra, las vías de salida indirectas y directas.⁴⁸ Este tipo de receptores tiene una distribución principalmente presináptica. Desde 1992 se identificaron cinco ligandos (ácidos grasos) endógenos (endocannabinoides): anandamida, 2-AG, palmitoiletanolamina, noladinéter y virodamina. Existen pruebas concretas de que los cannabinoides actúan como reguladores de la neurotransmisión sináptica. Muchos estudios sugirieron que los endocannabinoides afectan la actividad de los neurotransmisores excitatorios, como el glutamato, e inhibitorios como el GABA o la glicina y una variedad de monoaminas, entre las que se encuentran la dopamina, serotonina, noradrenalina, acetilcolina y neuropéptidos.⁴⁹

La importancia del sistema cannabinoide en relación con la función motora está indicada por muchos estudios que mostraron: 1) la función conocida de estructuras cerebrales con elevada densidad de receptores CB1; 2) la coexpresión de receptores cannabinoides y dopaminérgicos en los tejidos neuronales; 3) los hallazgos experimentales de la interacción funcional entre estos sistemas de receptores;^{50,51} 4) los estudios en animales que demostraron que los agentes cannabinomiméticos que disminuyen la actividad espontánea⁵² provocan catalepsia,⁵² potencian la hipocinesia inducida por la reserpina,⁵³ atenúan los comportamientos espontáneos e inducen los estereotípicos,⁵⁴ reducen la hiperactividad inducida por anfetaminas⁵⁵ y poseen efectos antídóticos en hamsters distónicos mutantes;⁵⁶ 5) los efectos supresores que los agonistas cannabinoides promueven sobre los movimientos involuntarios, como la discinesia inducida por la levodopa en la enfermedad de Parkinson.⁵⁷

Los estudios clínicos que demostraron la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento de los tics sugirieron que el sistema cannabinoide podría participar en la fisiopatología del ST. Los estudios de genética molecular sustentaron esta hipótesis a través del reconocimiento de una variación del gen CNR1 de algunos pacientes con ST.⁵⁸ No obstante, no hay pruebas de que el ST sea causado por mutaciones en el gen del receptor cannabinoide central (CNR1).⁵⁹

La eficacia del THC en el tratamiento de los tics podría explicarse por diferentes mecanismos. Existen indicios significativos de una interacción funcional compleja entre el sistema de receptores cannabinoides y dopaminérgicos. Si se considera el papel del sistema dopaminérgico en la patogenia del ST, se podría especular que el THC inhibe la actividad dopaminérgica en los centros del control motor y, por lo tanto, disminuye los tics en esta enfermedad.

Por otra parte, se sugirió que muchos otros neurotransmisores que participan de los circuitos fronto-subcorticales están relacionados con la fisiopatología del ST, incluidos los sistemas gabaérgico, glutamatérgico, colinérgico, serotoninérgico, noradrenérgico, opiáceo y de segundos mensajeros.⁶⁰ Existen datos experimentales que muestran que la mayoría de estos neurotransmisores son afectados por los cannabinoides. Por lo tanto, la eficacia del THC en el ST también podría sustentarse por la interacción de este fármaco y alguno de estos sistemas de neurotransmisores.

Los cannabinoides reducirían los tics a través de la inhibición de la síntesis anormal de glutamato.⁶¹ Además, podría especularse que los cannabinoides promueven la función del GABA en el

globo pálido lateral y, por lo tanto, aumentan los efectos motores inhibidores que resultan en la disminución de los tics.⁶²

Estudios de neuroimágenes con [¹²³I]AM281 SPECT y [¹²⁴I]AM281 PET para analizar la unión al receptor CB1

Mediante estudios de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) se pudo demostrar por primera vez *in vivo* (en seres humanos), la unión específica del [¹²³I]AM281, un análogo del antagonista del receptor cannabinoide CB1 SR141716A (rimonabant), a los receptores CB1 centrales.¹⁰ En ese estudio, la unión a este receptor fue determinada en 6 pacientes con ST. En el núcleo lentiforme se observó un incremento máximo de la actividad. Los resultados preliminares sugieren que la disponibilidad del receptor CB1 disminuye cuando los tics mejoran durante el tratamiento con THC.

Además, existe un estudio de casos que analizó el sistema de receptores cannabinoide centrales en un paciente con esquizofrenia a través de la utilización de [¹²⁴I] y tomografía por emisión de positrones (PET).¹¹ La unión máxima del radioligando se observó en el estriado y en el globo pálido y uniones intermedias en la corteza frontal, cerebelo y corteza temporal. Los parámetros cuantitativos parecen sobrepasar los obtenidos, en promedio, con el ligando [¹²³I]AM281 y SPECT.

Estos resultados constituyen una base firme para los estudios futuros que analicen el papel del sistema de receptores CB1 en diferentes enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Sin embargo, debido al contraste limitado de las imágenes y la relativamente elevada exposición a la radiación, se hace necesaria la obtención de un trazador adecuado.

Sinopsis

Los informes de casos disponibles y los estudios controlados demostraron el efecto terapéutico beneficioso de *Cannabis sativa* L. y THC en el tratamiento de los tics del ST. Hasta el momento, no está claro si los problemas conductuales asociados, como el COC, la autoagresión, la disminución de la atención y el control de impulsos, pueden mejorar tan significativamente como lo informado por pacientes individuales. Para evitar la aparición de efectos adversos graves, la dosis de inicio debe ser baja (1-2 mg/día) y aumentarse gradualmente (1-2 mg) cada 3 a 5 días. El THC debe administrarse dos veces por día. Aún se desconoce la dosis óptima o máxima para el tratamiento del ST. Sin embargo, en nuestra experiencia, los efectos clínicos deberán aparecer cuando se utilicen dosis de inicio diarias de 2.5-5 mg en este grupo de pacientes. De no presentarse efecto alguno (clínicos o adversos), la dosis puede incrementarse a 15-20 mg diarios. Los efectos colaterales más frecuentes son cansancio, mareos y sequedad bucal. Todavía no se sabe si la planta de cannabis, otros agonistas del receptor CB1, naturales o sintéticos, o agentes que interfieran con la inactivación de los endocannabinoides puedan tener mejor perfil de efectos adversos en el ST. Sin embargo, lo que sí está claro es que los agentes que aumentan la acción de los endocannabinoides poseen un potencial terapéutico en los trastornos del movimiento hiperkinéticos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siicsalud.com

La autora no manifiesta "conflictos de interés".

Bibliografía

- Singer HS. Current issues in Tourette's syndrome. *Mov Disord* 15(6):1051-1063, 2000.
- Müller-Vahl KR. The treatment of Tourette's syndrome: current opinions. *Expert Opin Pharmacother* 3(7):899-914, 2002.
- Sandyk R, Awerbuch G. Marijuana and Tourette's Syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 8(6):444-445, 1988.
- Hemming M, Yellowlees PM. Effective treatment of Tourette's syndrome with marijuana. *J Psychopharmacol* 7(4):389-391, 1993.
- Müller-Vahl KR, Kolbe H, Schneider U, et al. Cannabinoids: Possible role in pathophysiology of Gilles de la Tourette-syndrome. *Acta Psychiatrica Scand* 98(6):502-506, 1998.
- Müller-Vahl KR, Schneider U, Kolbe H, et al. Treatment of Tourette-Syndrome with delta-9-Tetrahydrocannabinol. *Am J Psychiatry* 156(3):495, 1999.
- Müller-Vahl KR, Schneider U, Emrich HM. Combined treatment of Tourette-Syndrome with 9-THC and dopamine receptor antagonists. *J Cannabis Therap* 2(3/4):145-154, 2002.
- Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, et al. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry* 35(2):57-61, 2002.
- Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, et al. Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) is Effective in the Treatment of Tics in Tourette Syndrome: a 6-Week Randomized Trial. *J Clin Psychiatry* 64(4):459-465, 2003.
- Berding G, Müller-Vahl K, Schneider U, et al. [¹²³I]AM281 SPECT imaging of central CB1 receptors before and after D9-THC therapy and whole body scanning for assessment of radiation dose in Tourette patients. *J Biol Psy* 55(9):904-915, 2004.
- Berding G, Gielow P, Buchert R, et al. I-124-AM281 PET imaging of central cannabinoid CB1 receptors in a schizoprenic patient. *Nuklearmedizin* 44:A122, 2005.
- Fankhauser M. History of cannabis use in western medicine. In: *Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential.* Grotenhermen F, Russo E (Eds.), Haworth Press, Binghamton (NY) pp. 37-51, 2002.
- Grotenhermen F. Review of therapeutic effects. In: *Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential.* Grotenhermen F, Russo E (Eds.), Haworth Press, Binghamton (NY) pp. 123-142, 2002.
- Leckman JF, Towbin KE, Ort SI, et al. Clinical assessment of tic disorder severity. In: *Tourette's*

- syndrome and tic disorders. Cohen DJ, Bruun RD, Leckman JF (Eds.), John Wiley, New York pp. 55-78, 1988.
- Moss DE, Montgomery SP, Salo AA, et al. Tetrahydrocannabinol effects on extrapyramidal motor behaviors in an animal model of Parkinson's disease. In: *The cannabinoids: chemical, pharmacology, and therapeutic aspects.* Agurell S, Dewey WL, Willette RE (Eds.), Academic Press, New York pp. 815-828, 1984.
- Moss DE, Manderscheid PZ, Montgomery SP, et al. Nicotine and cannabinoids as adjuncts to neuroleptics in the treatment of Tourette syndrome and other motor disorders. *Life Sci* 44(21):1521-1525, 1989.
- Shapiro AK, Shapiro ES, Young JG, et al. Signs, symptoms, and clinical course. In: *Gilles de la Tourette Syndrome.* Shapiro AK, Shapiro ES, Young JG, et al. (Eds.), Raven Press, 2nd ed., New York pp. 127-193, 1988.
- Harcherik DF, Leckman JF, Detlor J, et al. A new instrument for clinical studies of Tourette's syndrome. *Am J Acad Child Psychiatry* 23(2):153-160, 1984.
- Müller-Vahl KR, Koblenz A, Jöbges M, et al. Influence of delta-9-Tetrahydrocannabinol (D9-THC) treatment of Tourette-Syndrome on neuropsychological testing. *Pharmacopsychiatry* 34(1):19-24, 2001.
- Helmstaedter C, Durwen HF. VLMT. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. *Schweiz. Arch Neurol Psychiatr* 141(1):21-30, 1990.
- Wechsler D. A standardized memory scale for clinical use. *J Psychol* 19:87-95, 1945.
- Wechsler D. Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Huber Verlag, Bern, 1956.
- Merz J, Lehl S, Galster JV, et al. MWT-B - ein Intelligenzkurztest. *Psychiatr Neurol Med Psychol* 27(7):423-428, 1975.
- Benton AL. A visual retention test for clinical use. *Arch Neurol Psychol* 59:273-291, 1945.
- Swets JA, Green DM, Getty DJ, et al. Signal detection and identification at successive stages of observation. *Percept Psychophys* 23(4):275-289, 1978.
- Arnold W. Der Pauli-Test. Springer, Berlin 1975.
- Zimmermann P, Fimm B. Neuropsychologische Testbatterie zur Erfassung von Aufmerksamkeitsdefiziten. Psychologisches Institut der Universität Freiburg 1989.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56-62, 1960.
- Hamilton M. Development of rating scale for

- primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 6(4):278-296, 1967.
- Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale - preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 9(1):13-28, 1973.
- Derogatis LR. SCL 90. Administration, scoring and procedures. Manual-I for the R(evised) version and other instruments of the psychopathology rating scale series. John Hopkins University School of Medicine 1977.
- Goetz CG, Tanner CM, Wilson RS, et al. A rating scale for Gilles de la Tourette's syndrome: description, reliability, and validity data. *Neurology* 37(9):1542-1544, 1987.
- Müller-Vahl KR, Prevedel H, Theloe K, et al. Treatment of Tourette-Syndrome with 9-Tetrahydrocannabinol (D9-THC): no influence on neuropsychological performance. *Neuropsychopharmacology* 28(2):384-388, 2003.
- Grotenhermen F. Effects of cannabis and cannabinoids. In: *Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential.* Grotenhermen F, Russo E (Eds.), Haworth Press, Binghamton (NY) pp. 55-65, 2002.
- Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, et al. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry* 58(10):909-915, 2001.
- Pope HJ. Cannabis, cognition, and residual confounding. *JAMA* 287(9):1172-1174, 2002.
- Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 287(9):1123-1131, 2002.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 33(1):15-21, 2003.
- Patton GC, Coffey C, Carlin JB, et al. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 325(7374):1195-1198, 2002.
- Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain* 126(Pt 6):1252-1270, 2003.
- Swift W, Hall W. Cannabis and dependence. In: *Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential.* Grotenhermen F, Russo E (Eds.), Haworth Press, Binghamton (NY) pp. 257-268, 2002.


La bibliografía completa puede consultarse en www.siicsalud.com

Revisión sobre los nuevos agentes biológicos para tratar la psoriasis

Review of the new biologic therapy for the treatment of psoriasis



William Tutrone, Columnista Experto de SIIC
Resident Dermatology, Department of Dermatology, St. Luke's-Roosevelt
Hospital Center, Nueva York, EE.UU.

 Artículo completo en inglés (*full text*), especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Psoriasis affects approximately 2% of the population in the US and Europe. This chronic skin disease is responsible for a significant increase in biopsychosocial morbidity for those that suffer from it. Among the vast armamentarium of therapies that have come about to combat this disease the most novel therapies are the biologics. These bioengineered antibodies offer a unique advantage over all previous therapies in that they target certain key points in the immune sequence responsible for psoriasis. These are the tumor necrosis factor pathway inhibitors; infliximab, etanercept, and adalimumab, and the T-cell-targeted therapies; efalizumab and alefacept. Further, while these antibodies are new to dermatology, these concepts and some of these drugs have been used in rheumatology. In that field literature the original safety profiles of these drugs were first discussed. Currently, those conclusions have been improved with data from psoriatic patient populations that have different relative risks profiles than patients afflicted with RA.

Keywords: psoriasis, biologic, infliximab, adalimumab, etanercept, efalizumab, alefacept

Resumen

La psoriasis afecta aproximadamente al 2% de la población de EE.UU. y Europa. Esta enfermedad cutánea crónica es responsable de un incremento significativo de la morbilidad biopsicosocial en quienes la padecen. Entre los amplios recursos terapéuticos que han surgido para combatir esta enfermedad los más modernos son los agentes biológicos. Estos anticuerpos creados por bioingeniería ofrecen una singular ventaja frente a todas las terapias previas. Dicha ventaja consiste en que están dirigidos contra ciertos puntos clave de la secuencia inmune responsable de la psoriasis. Estos son los inhibidores de la vía del factor de necrosis tumoral (infliximab, etanercept y adalimumab) y las terapias dirigidas contra las células T (efalizumab y alefacept). Más aun, mientras que estos anticuerpos son nuevos para la dermatología, estos conceptos y algunas de estas drogas fueron empleados en reumatología. Los perfiles originales de seguridad de estas drogas fueron debatidos por primera vez en la literatura de dicha especialidad. Actualmente, esos comienzos se complementaron con poblaciones de pacientes con psoriasis que presentan diferentes perfiles de riesgo relativo que los pacientes afectados por artritis reumatoidea.

Palabras clave: psoriasis, biológico, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, alefacept

Introducción

La participación de un fenómeno inmunológico en la patogénesis de la psoriasis condujo a la investigación de nuevas opciones terapéuticas en los últimos años.¹ La aceptación de este concepto dio pie al comienzo de las terapias biológicas. Estas drogas tienen como blanco específico ciertas citoquinas y subtipos celulares clave responsables de esta enfermedad. En 2002, Singri y col.² definieron cuatro aspectos clave en la psoriasis, para algunos de los cuales fueron adaptados los agentes biológicos: el bloqueo de la actividad de citoquinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [FNT-alfa]), reducción de las células T patogénicas, inhibición de la activación de células T, o desviación inmune («desviación») de la respuesta inmune T_H1 hacia una mayor respuesta T_H2 mediante la intervención de estas citoquinas

(tipo T_H2).² En artículos previos de nuestro grupo evaluamos la utilidad de emplear dichos blancos.^{1,3} Aquí presentamos una revisión actualizada de los inhibidores del FNT, infliximab, etanercept y adalimumab, y los fármacos dirigidos contra las células T, alefacept y efalizumab. Específicamente, los resultados más actuales de estudios de fases II o III, así como los últimos datos sobre seguridad (tabla 2).

Eficacia

Infliximab

El infliximab es un agente intravenoso anti-FNT-alfa compuesto por una IgG1 quimérica (murino-humana) monoclonal dirigida contra FNT-alfa. La interrupción de esta vía inhibe la producción de otras citoquinas proinflamatorias, lo que conduce a la reducción de la infiltración celular y la normalización de la proliferación de queratinocitos. Actualmente, esta terapia biológica está aprobada para el tratamiento tanto de la enfermedad de Crohn (EC) como de la artritis reumatoidea (AR). El infliximab se encuentra en estudios de fase III en la psoriasis.

Recientemente, Gottlieb y col.⁴ evaluaron la eficacia y seguridad de la terapia de inducción con infliximab para pacientes con

Recepción: 22/4/2006 - Aprobación: 23/11/2006
Primera edición, www.siicsalud.com: 26/11/2006
Segunda edición, www.siicsalud.com: ampliada y corregida: 20/4/2007
Participó en la investigación: Jeffrey Weinberg, MD, Department of Dermatology, St. Luke's Roosevelt Hospital Center, Nueva York, EE.UU.
Enviar correspondencia a: Dr. Jeffrey Weinberg, Department of Dermatology, St. Luke's-Roosevelt Hospital Center, 10025, Nueva York, EE.UU.

psoriasis en placas grave. El estudio a doble ciego incluyó 249 pacientes con dicha entidad provenientes de numerosos centros. Los pacientes fueron asignados al azar a recibir infusión intravenosa de 3 o 5 mg/kg de infliximab o placebo en las semanas 0, 2 y 6. Se consideró respuesta exitosa al tratamiento la presencia de mejoría de al menos un 75% en el puntaje del *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) entre el inicio y la semana 10. Se administró una cuarta infusión a cualquier paciente cuyo puntaje en la *Physician Global Assessment* (PGA) indicara enfermedad moderada o grave hacia la semana 26. Esto permitió la evaluación de la seguridad del tratamiento luego de un intervalo libre de medicación de 20 semanas.

El análisis en la semana 10 mostró una reducción del 75% de PASI en 72% de los pacientes tratados con infliximab 3 mg/kg y en 88% de los pacientes tratados con infliximab 5 mg/kg en comparación con 6% de los pacientes tratados con placebo ($p < 0.001$). En algunos pacientes de los grupos tratados con infliximab se observó mejoría tan pronto como a las 2 semanas. Se produjeron eventos adversos en 63%, 78% y 79% de los pacientes que recibieron placebo, 3 mg/kg de infliximab y 5 mg/kg de infliximab, respectivamente. No obstante, el tratamiento fue bien tolerado en general. El estudio demostró que el infliximab produjo una mejoría rápida y significativa respecto de los signos y síntomas de la psoriasis.⁴

Reich y col.⁵ evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento continuo con infliximab en un estudio de fase III, multicéntrico, a doble ciego. En dicho estudio, 378 pacientes con psoriasis en placas moderada a grave fueron asignados en una relación 4:1 a recibir infusiones de 5 mg/kg de infliximab o placebo en las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente, cada 8 semanas hasta la semana 46. En la semana 24, los pacientes tratados inicialmente con placebo comenzaron tratamiento con infliximab. Los signos cutáneos y ungueales de psoriasis fueron evaluados mediante el índice PASI y el índice de gravedad de la psoriasis ungueal (NAPSI), respectivamente.

El criterio de valoración primario, analizado con el principio de intención de tratar, fue la proporción de pacientes en alcanzar al menos una mejoría del 75% en el PASI entre el inicio y la semana 10. *Hallazgos*: En la semana 10, 80% (242/301) de los pacientes tratados con infliximab alcanzaron una mejoría de al menos 75% entre el PASI basal (PASI 75) y 57% (172/301) alcanzaron al menos una mejoría del 90% (PASI 90), en comparación con 3% y 1% en el grupo que recibió placebo, respectivamente ($p < 0.0001$). En la semana 24, se mantuvieron el PASI 75 (82% para infliximab frente a 4% para placebo) y el PASI 90 (58% frente a 1%) ($p < 0.0001$). En la semana 50, 61% alcanzó un PASI 75 y 45% alcanzó PASI 90 en el grupo con infliximab. El infliximab fue en general bien tolerado en la mayoría de los pacientes.

Interpretación: El infliximab es efectivo tanto como esquema de inducción como de mantenimiento para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave, con un elevado porcentaje de pacientes en alcanzar una mejoría sostenida PASI 75 y PASI 90 durante 1 año.⁵

Etanercept

El etanercept es un anticuerpo creado por bioingeniería 100% humano resultante de la fusión de dos receptores para FNT-alfa. La biomecánica de este agente determina una mayor afinidad para FNT-alfa que los receptores naturales. Su administración subcutánea resulta en una menor concentración del FNT-alfa activo y en una reducción global de la actividad inflamatoria. La confiabilidad de la absorción extravascular del etanercept permite la autoadministración de la droga mediante dispositivos hogareños fáciles de usar. En la actualidad el etanercept está aprobado para el tratamiento de la AR, la AR juvenil, la espondilitis anquilosante, la psoriasis y la artritis psoriásica. El esquema de tratamiento aprobado para los pacientes con psoriasis consiste de 50 mg por vía subcutánea 2 veces por semana durante 3 meses, seguido de 25 mg 2 veces por semana por vía subcutánea de ahí en más.

Recientemente se publicaron los resultados de un estudio de fase III en el que se evaluó la eficacia y tolerabilidad del etanercept en la psoriasis.⁶ El fármaco fue evaluado en dosis de 25 mg y 50 mg por vía subcutánea 2 veces por semana. Con la dosis de

25 mg, el porcentaje de pacientes que alcanzaron PASI 75 fue de 34% a las 12 semanas y de 49% a las 24 semanas. Con la dosis de 50 mg, el porcentaje de pacientes que alcanzaron PASI 75 fue de 49% a las 12 semanas y de 59% a las 24 semanas. La terapia con etanercept fue en general bien tolerada.⁶

Papp y col.⁷ realizaron un estudio de fase III para examinar más profundamente la eficacia y seguridad del etanercept y para evaluar el mantenimiento del efecto del tratamiento luego de la reducción de la dosis de la droga. Este fue un estudio multicéntrico de 24 semanas de duración realizado en EE.UU., Canadá y Europa occidental. Durante las primeras 12 semanas del estudio, los pacientes fueron asignados al azar a recibir una inyección subcutánea de etanercept 2 veces por semana en una dosis de 50 mg o 25 mg, o placebo 2 veces por semana en modalidad a doble ciego. Durante las segundas 12 semanas, todos los pacientes recibieron 25 mg de etanercept 2 veces por semana.

El criterio de valoración primario fue una mejoría de por lo menos 75% del PASI basal a las 12 semanas. Un total de 583 pacientes fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de la droga en estudio. En la semana 12, alcanzaron un PASI 75 49% de los pacientes en el grupo de etanercept 50 mg 2 veces por semana, 34% del grupo con 25 mg 2 veces por semana y 3% del grupo con placebo ($p < 0.001$ para cada grupo de etanercept en comparación con placebo). En la semana 24 (luego de 12 semanas de un estudio abierto con 25 mg de etanercept 2 veces por semana), el PASI 75 fue alcanzado por 54% de los pacientes cuya dosis se redujo de 50 mg 2 veces por semana a 25 mg 2 veces por semana, por 45% de los pacientes en el grupo con 25 mg 2 veces por semana continuos y por 28% en el grupo que recibió placebo seguido de 25 mg de etanercept 2 veces por semana. El etanercept fue bien tolerado durante el estudio. Los autores concluyeron que el fármaco confirió un beneficio clínicamente relevante a pacientes con psoriasis en placas crónica, sin una aparente disminución en la eficacia luego de la reducción de la dosis.⁷

Magliocco y Gottlieb⁸ publicaron tres casos en los que emplearon en forma exitosa etanercept para tratar artritis psoriásica y psoriasis en pacientes con hepatitis C sin empeoramiento de la hepatitis o interferencia con su tratamiento. Tanto la psoriasis como la artritis psoriásica pueden exacerbarse debido al interferón alfa y a otros tratamientos empleados para tratar la infección. La premisa para esta opción terapéutica fue adaptada de la reumatología. La literatura sugiere que el etanercept puede ser usado con seguridad en pacientes con hepatitis C y AR.⁸

Adalimumab

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 contra FNT-alfa aprobado para el tratamiento de la AR y de la artritis psoriásica.⁹ La unión del adalimumab al FNT-alfa resulta en la inactivación de este último, y de este modo reduce la actividad inflamatoria. Además de sus indicaciones terapéuticas actuales, se encuentra en estudios de fase III por su potencial eficacia en el tratamiento de la psoriasis. Esta medicación, como el etanercept, puede ser autoadministrada por inyección subcutánea.

Gordon y col.¹⁰ publicaron recientemente un estudio de fase II a doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, con 148 pacientes en el que evaluaron la eficacia y seguridad del adalimumab para tratar la psoriasis. Todos los pacientes presentaban psoriasis en placas crónica moderada a grave desde al menos un año antes de la inclusión y no habían recibido previamente tratamiento con antagonistas del FNT-alfa. En el año previo al ingreso, aproximadamente 40% de los sujetos había utilizado metotrexato, ciclosporina o un retinoide por vía oral; 16% había empleado una terapia biológica aprobada para la psoriasis y 26% había recibido fototerapia.

Un grupo recibió una dosis inicial de 80 mg de adalimumab y, posteriormente, 40 mg en semanas alternas desde la primera semana en adelante. El segundo grupo también recibió una dosis inicial de 80 mg de la droga pero una semana más tarde, los pacientes recibieron una segunda dosis de 80 mg. Este esquema de tratamiento comprendió dosis de 40 mg semanales a partir de la semana 2.

El tercer grupo recibió placebo en forma semanal. El criterio de valoración primario fue el porcentaje de pacientes en alcan-

zar una reducción de al menos 75% en el PASI en la semana 12. El esquema con 40 mg de adalimumab en semanas alternas alcanzó un PASI promedio de 75 o más en 53% en comparación con 4% en el grupo con placebo; 40 mg semanales alcanzaron un PASI promedio de 75 o más en 80%. Completaron el estudio 95% de los sujetos.¹⁰

Luego de la semana 12 del estudio, los pacientes en los grupos de tratamiento continuaron su dosis ciega asignada, con 40 mg de adalimumab semanales o en semanas alternas. El grupo con placebo recibió 80 mg de adalimumab y, posteriormente, 40 mg en semanas alternas desde la semana 13.¹¹

En el estudio, 67% de los pacientes con 40 mg de adalimumab en semanas alternas alcanzaron una mejoría de al menos 75% en el PASI luego de 60 semanas. Más aun, luego de 60 semanas más de un tercio de los pacientes (36%) en el grupo con 40 mg de adalimumab en semanas alternas alcanzó un PASI 90. Además, casi dos tercios de los pacientes (63%) se encontraban «libres» o «casi libres» de psoriasis evaluada mediante el PGA, otra herramienta de evaluación empleada por los médicos para determinar la gravedad de la enfermedad.¹¹

Los pacientes también informaron mejoría significativa respecto de las mediciones de calidad de vida luego de 60 semanas de tratamiento con 40 mg de adalimumab en semanas alternas; 34.3% de los pacientes refirieron que su calidad de vida no se hallaba completamente afectada por la psoriasis, medida por el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI).¹¹

Seguridad

Los inhibidores de FNT-alfa presentan efectos adversos similares, incluyendo el posible incremento del riesgo de ciertos tipos de infecciones, de enfermedades desmielinizantes, linfoma, lupus inducido por drogas e insuficiencia cardíaca.

Infección

El riesgo de cualquier tipo de infección se ha convertido en un tema de preocupación. Una de las infecciones que preocupa es la reactivación de la tuberculosis latente en pacientes que reciben infliximab.¹²⁻¹⁴

Una revisión publicada sobre toda la información disponible de terapias biológicas de la clase de inhibidores del FNT-alfa mostró que la terapia con infliximab se asocia con elevado riesgo de reactivación de la tuberculosis en comparación con el etanercept.¹⁵ Ningún estudio de casos y controles realizado hasta la fecha ha esclarecido este informe.¹²

Una revisión realizada por Hamilton¹⁶ mostró que la tuberculosis todavía representa la causa más común de complicación infecciosa en pacientes tratados con infliximab, con mayor frecuencia que en aquellos tratados con etanercept y adalimumab. Es fundamental para minimizar el riesgo de esta complicación la realización de una prueba de tuberculina en todo paciente candidato a recibir un agente biológico. La determinación de la incidencia de la enfermedad en la población tratada depende de la presencia de un denominador preciso.

Más aun, se encuentra directamente relacionado con la tasa de infección latente de la población local. También existe preocupación respecto de la histoplasmosis de carácter endémico. Finalmente, se informó de otras infecciones que requieren vigilancia inmunológica constante para permanecer latentes. En respuesta a este problema se están realizando protocolos específicos de recomendaciones. Mientras tanto, los médicos deben estar alerta respecto de la aparición de complicaciones infecciosas. Cuando se trata a un paciente con agentes biológicos se requiere un elevado índice de sospecha para que pueda realizarse un examen completo para investigar estos microorganismos y seguir con la terapia apropiada instaurada rápidamente en caso necesario.¹⁶

Linfoma

Una de las principales preocupaciones respecto de los pacientes que reciben inhibidores del FNT-alfa es el incremento del riesgo de trastornos linfoproliferativos. Brown y col.¹⁷ realizaron una evaluación poscomercialización de datos de la *Food & Drugs Administration* (FDA) a partir de Medwatch e identificaron 26 casos de linfoma luego del tratamiento con etanercept (18 casos) o infliximab (8 casos).

Al examinar los tipos de linfoma, encontraron que 81% eran linfomas no Hodgkin. La mediana del intervalo entre el inicio de la terapia con un inhibidor de FNT-alfa y la aparición de linfoma fue de 8 semanas. Los autores concluyeron que aunque no parece existir una clara relación causal entre la exposición a estas medicaciones y el riesgo de enfermedades linfoproliferativas, la preocupación al respecto se justifica. La predisposición conocida de los pacientes con enfermedades específicas como AR, EC o poblaciones inmunosuprimidas en general, en combinación con los efectos inmunosupresores conocidos de las drogas anti-FNT, confieren una base biológica para considerar la existencia de un vínculo verdadero. No obstante, deben completarse estudios epidemiológicos adicionales antes de arribar a conclusiones concretas.¹⁷

Wolfe y Michaud¹⁸ realizaron un estudio para determinar la frecuencia y la tasa de incidencia estandarizada (*standardized incidence ratio* [SIR]) de linfoma en pacientes con AR y en subgrupos de pacientes con AR por grupo de tratamiento incluyendo metotrexato (MTX) y agentes biológicos. Además, intentaron determinar predictores de linfoma en pacientes con AR. Su estudio abarcó 18 572 pacientes con AR que estaban incluidos en el *National Data Bank for Rheumatic Diseases* (NDB). La evaluación de los pacientes se realizó 2 veces por año para detectar potenciales casos de linfoma que posteriormente aumentaron. Se empleó información sobre cáncer de *Survey, Epidemiology, and End Results* (SEER) para obtener la incidencia de linfoma en comparación con controles.¹⁸

El SIR global para linfoma fue 1.9 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1.3-2.7). El SIR para empleo de agentes biológicos fue de 2.9 (IC 95% 1.7-4.9) con infliximab (con etanercept o sin él) y etanercept, con infliximab o sin él, con valores de 2.6 (IC 95% 1.4-4.5) y 3.8 (IC 95% 1.9-7.5), respectivamente. El SIR para MTX fue 1.7 (IC 95% 0.9-3.2), y fue 1 (IC 95% 0.4-2.5) para aquellos que no recibieron MTX o agentes biológicos. La evaluación epidemiológica exhaustiva de la población reveló que el incremento de la edad, el sexo masculino y la educación resultaron factores de riesgo positivos. Los autores concluyeron que los linfomas se encuentran aumentados en la AR. Aunque el SIR es mayor para las terapias anti-FNT, la diferencia entre las terapias es pequeña, y los intervalos de confianza para los grupos de tratamiento se superponen.

Las tasas incrementadas de linfoma con terapia anti-FNT pueden reflejar sesgos metodológicos, ya que los pacientes con mayor riesgo de linfoma reciben preferentemente terapia anti-FNT. Los datos actuales son insuficientes para establecer una relación causal entre tratamientos para AR y la aparición de linfoma.¹⁸

Adams y col.¹⁹ describieron un caso de cada uno de los inhibidores del FNT de linfoma de células T rápidamente progresivo cutáneo y sistémico. Ambos casos se caracterizaron por una evolución acelerada y mortal a pocos meses del diagnóstico.

Recientemente se agregó una advertencia al envase de infliximab.²⁰ Los datos de los estudios mostraron un incremento de linfomas de 6 veces en pacientes con AR y EC que tomaban la droga. Los estudios mostraron un incremento de 3 veces en pacientes con artritis.

Los trabajos sugieren que la población combinada de pacientes con AR y EC que recibe infliximab tendrá 12 casos de linfoma por cada 10 000 pacientes que toman la droga durante un año. Entre los pacientes que padecen solamente artritis, podrían aparecer 7 casos de linfoma por cada 10 000 pacientes que reciben infliximab por un año.²⁰

La incidencia de linfomas observados en pacientes que reciben adalimumab es similar a la de la población general de AR. Entre 2 468 pacientes con AR tratados en los estudios clínicos con la droga por una mediana de 24 meses, se observaron 10 pacientes con linfoma. La SIR –relación de la tasa observada con la frecuencia esperada ajustada para la edad en la población general– para los linfomas fue 5.4 (IC 95%, 2.6-10).²¹

Enfermedad desmielinizante

Se informaron trastornos desmielinizantes del SNC durante el tratamiento con agentes anti-FNT en forma infrecuente. Varios de estos casos se relacionaron temporalmente con la terapia anti-FNT y resolvieron con la suspensión del tratamiento.²² Mohan y col.²² revisaron la aparición de eventos neurológicos que sugie-

ren desmielinización durante la terapia anti-FNT para tratar la artritis inflamatoria. La revisión del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la base de datos de la FDA mostró que 19 pacientes habían experimentado este evento adverso. El paciente de Mohan sufrió AR refractaria y presentó confusión y trastornos de la marcha luego de recibir etanercept durante 4 meses. Los 19 pacientes de la base de datos presentaron eventos neurológicos similares, 17 luego de la administración de etanercept y 2 luego de la administración de infliximab para la artritis inflamatoria. La evaluación de los casos reveló que los eventos presentaban relación temporal con la terapia anti-FNT, con resolución parcial o completa luego de la interrupción del tratamiento. Más aun, un paciente presentó un resultado positivo luego de la exposición repetida.

Dada la rareza de este fenómeno, se requieren más estudios y vigilancia para definir en forma más precisa los factores de riesgo específicos y la verdadera frecuencia de este evento adverso en relación con las terapias anti-FNT. Hasta que no se disponga de datos de seguridad a largo plazo, sería prudente evitar la terapia anti-FNT en pacientes con antecedente de esclerosis múltiple u otro trastorno desmielinizante, y emplearla con precaución en pacientes con antecedentes familiares de estos trastornos.

Más aun, si algún paciente manifiesta signos o síntomas sugestivos de un trastorno desmielinizante debería interrumpirse inmediatamente cualquier terapia anti-FNT y realizar una evaluación neurológica completa.

Insuficiencia cardíaca

Se comunicó insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con terapia anti-FNT con escasa frecuencia, aunque la relación con la terapia no resulta clara ya que la frecuencia basal de insuficiencia cardíaca puede ser elevada en poblaciones de pacientes que reciben estas drogas.²³ Kwon y col.²³ revisaron la base de datos de MedWatch y encontraron 47 pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca nueva o empeoramiento de su insuficiencia cardíaca previa durante la terapia con antagonistas del FNT. Un análisis más profundo reveló que 38 pacientes (26 con etanercept y 12 con infliximab) manifestaron insuficiencia cardíaca de reciente inicio y 9 pacientes (3 con etanercept y 6 con infliximab) experimentaron exacerbación de la insuficiencia cardíaca. En el grupo de insuficiencia cardíaca de reciente comienzo, 19 (50%) –12 con etanercept y 7 con infliximab– no presentaban factores de riesgo identificables.

De estos datos puede concluirse, como hicieron los autores, que en una fracción de pacientes los antagonistas del FNT podrían inducir insuficiencia cardíaca nueva o exacerbar la enfermedad preexistente. Sin embargo, notaron que estos casos aislados no son suficientes para realizar nada más que inferencias causales y se requieren más estudios para evaluar verdaderamente este evento adverso.²³

Lupus inducido por drogas

En algunos pacientes tratados con infliximab y etanercept se observó inducción de anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-ADN.²⁴ Más recientemente, se observó lupus eritematoso inducido por antagonistas del FNT. La revisión de MedWatch mostró algunos casos sin compromiso orgánico importante en relación con el tratamiento con infliximab que resolvieron luego de la interrupción del anti-FNT.²⁴⁻²⁷ Más aun, sólo se describieron 4 casos en pacientes con etanercept.²⁸

Cuestiones relacionadas específicamente con las drogas

El infliximab se asoció con un número de eventos adversos.¹² Las reacciones por infusión, informadas en 19% de los pacientes de estudios clínicos, incluyen fiebre o escalofríos y más raramente dolor torácico, hipotensión, hipertensión y disnea. Los anticuerpos neutralizantes se forman en un subgrupo de pacientes y es más probable que aparezcan en pacientes que no reciben MTX concurrente. Además, los pacientes pueden manifestar enfermedad del suero en los días posteriores a la administración de la droga.¹²

El etanercept se empleó en forma segura en los últimos años y los eventos adversos más frecuentemente informados fueron las reacciones en el sitio de inyección.¹² Entre otros eventos adver-

sos, se observaron casos infrecuentes de anemia aplásica y pancitopenia.¹² Finalmente, los estudios clínicos de etanercept mostraron que menos del 5% de los pacientes sintetizaban anticuerpos contra la droga, todos los cuales eran no neutralizantes.

La administración de adalimumab conduce, en aproximadamente 20% de los pacientes, a la aparición de efectos como erupción cutánea, reacciones en el sitio de inyección, eritema, dolor, edema, prurito, hemorragia y neumonía.⁹ La relación entre inhibidores del FNT-alfa y la inducción de autoanticuerpos es bien conocida, con presentación de 12% de los casos luego del empleo de adalimumab frente a 7% con placebo.⁹

Efalizumab

El efalizumab es un anticuerpo monoclonal humano contra CD11a. Este y CD18 constituyen subunidades de antígeno 1 asociado a la función de los leucocitos (ALF-1), una molécula de superficie de las células T. Este complejo es importante para la activación, la migración cutánea y la función citotóxica de las células T. La unión de esta droga con CD11a de las células T bloquea la interacción entre ALF-1 e ICAM-1, lo que posteriormente altera las funciones mencionadas previamente en las células T afectadas. Finalmente, este bloqueo es reversible y no se demostró que disminuya el número de células T.

Eficacia

Recientemente, un estudio de fase III con efalizumab subcutáneo (SC) mostró resultados prometedores en el tratamiento de psoriasis en placas moderada a grave.²⁹ En este estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo a doble ciego, de 36 semanas de duración, 597 sujetos con psoriasis fueron asignados a recibir efalizumab SC (1 o 2 mg/kg de peso por semana) o placebo por 12 semanas. En ese punto, los clínicos evaluaron su respuesta y decidieron si los sujetos debían recibir un tratamiento adicional de 12 semanas con efalizumab o placebo. A las 24 semanas, se interrumpieron todos los tratamientos y los sujetos fueron seguidos durante 12 semanas adicionales para evaluar la respuesta y las tasas de recaída en el período posttratamiento.²⁹

En la semana 12, 22% de los pacientes con 1 mg/kg presentaron una reducción de PASI de al menos 75%. En el grupo de 2 mg/kg, 28% de los pacientes alcanzaron ese nivel, en comparación con 5% de los sujetos en el grupo con placebo ($p < 0.001$ para ambas comparaciones).

Los sujetos tratados con efalizumab presentaron una mejoría clínicamente significativa a las 4 semanas, en comparación con los pacientes en el grupo con placebo ($p < 0.001$). Entre los pacientes tratados con efalizumab, que presentaron una mejoría de 75% o más en la semana 12, la mejoría se mantuvo durante la semana 24 en 77% de aquellos que continuaron recibiendo efalizumab, en comparación con 20% de aquellos que fueron cambiados a placebo ($p < 0.001$ para ambas comparaciones).²⁹

En el período de seguimiento de 12 semanas, una mejoría en el PASI de 50% o más se mantuvo en aproximadamente 30% de los sujetos. El efalizumab fue bien tolerado y los eventos adversos fueron en general leves a moderados. Los autores concluyeron que la terapia con efalizumab produjo mejoría significativa en los sujetos con psoriasis en placas con enfermedad moderada a grave. Más aun, la extensión del tratamiento de 12 a 24 semanas resultó tanto en el mantenimiento como en la mejoría de las respuestas.²⁹

Gordon y col.³⁰ evaluaron la eficacia y seguridad de efalizumab en pacientes con psoriasis en placas. Esto fue analizado mediante un estudio internacional multicéntrico de fase III, aleatorizado, a doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo que incluyó 556 pacientes adultos con psoriasis en placas moderada a grave estable. Los pacientes fueron asignados al azar en una relación 2:1 a recibir 12 dosis semanales de efalizumab subcutáneo, 1 mg/kg ($n = 369$) o placebo ($n = 187$). Se evaluó mejoría de más del 75% de la PASI; mejoría global según el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI); una escala visual analógica (EVA) para el prurito y los síntomas de psoriasis se evaluaron mediante la *Psoriasis Symptom Assessment* (PSA) en la semana 12 en comparación con el inicio.³⁰

Los pacientes tratados con efalizumab experimentaron una mejoría significativamente mayor en todos los criterios de valo-

Tabla 1. Resumen de los agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis.

Agente	Mecanismo de acción	Administración	Estado
Infliximab	Anticuerpo quimérico inhibidor de FNT- α	Infusión IV (> 120 min)	Estudios de fase III para psoriasis. Aprobado por la FDA para la artritis
Etanercept	Receptor de FNT - Inhibidor de FNT- α	SC dos veces por semana	Aprobado por la FDA para psoriasis y artritis psoriásica
Adalimumab	Anticuerpo humano inhibidor de FNT- α	SC una vez por semana. En semanas alternas	Estudios de fase III para psoriasis. Aprobado por la FDA para la artritis
Efalizumab	Inhibe la activación y migración de células T	SC una vez por semana	Aprobado por la FDA para psoriasis
Alefacept	Reduce las células T efectoras de memoria	IM una vez por semana	Aprobado por la FDA para psoriasis

ración, en comparación con los pacientes con placebo. Por ejemplo, los pacientes tratados con efalizumab alcanzaron un PASI 75 frente a 4% de los pacientes en el grupo con placebo ($p < 0.001$). Además, los pacientes tratados con efalizumab mostraron un significativo mayor porcentaje medio de mejoría que los pacientes tratados con placebo en el DLQI global (47% vs. 14%; $p < 0.001$), EVA de prurito (38% vs. -0.2%; $p < 0.001$) y subescalas PSA de frecuencia y gravedad (48% vs. 18% y 47% vs. 17%, respectivamente; $p < 0.001$ para ambas) en el primer punto de evaluación. El efalizumab fue seguro y bien tolerado, con eventos adversos predominantemente leves a moderados.³⁰

Menter y col.³¹ informaron recientemente la incidencia y prevención de la enfermedad de rebote luego de la interrupción del tratamiento con efalizumab. El grupo realizó un análisis retrospectivo de 4 estudios con efalizumab y realizaron un estudio de transición abierto de fase III. El criterio de valoración fue definido como un incremento de 125% de PASI o la aparición de variantes de psoriasis como la eritrodermia psoriásica o la psoriasis pustulosa dentro de 12 semanas de interrupción de la terapia. La población total de pacientes evaluada por el grupo fue 1 316, todos los cuales recibieron un mínimo de 12 semanas de tratamiento. La población que recibió placebo en estos estudios incluyó 479 pacientes y fue analizada por separado para determinar recurrencia de la enfermedad.³¹

La evaluación de los datos reveló que 14% de los 188 pacientes tratados sufrieron una recaída. El tiempo medio a PASI 125 fue 36 días. Al examinar la población con placebo, 11% de 53 pacientes presentaron recaída de la enfermedad.

Tabla 2. Eficacia de los agentes biológicos.

Agente	Dosis (duración)	PASI 50	PASI 75	PASI 90
Infliximab Fase III	5 mg/kg (0, 2; 6 sem, luego cada 8 sem)	10 sem: 91%	10 sem: 80%	10 sem: 57%
		24 sem: 90%	24 sem: 82%	24 sem: 58%
		50 sem: 69%	50 sem: 61%	50 sem: 45%
Etanercept Fase III	25 mg SC 2x/sem (24 sem)	12 sem: 58%	12 sem: 34%	12 sem: 12%
		24 sem: 70%	24 sem: 44%	24 sem: 20%
	50 mg SC 2x/sem (24 sem)	12 sem: 74%	12 sem: 49%	12 sem: 22%
		24 sem: 77%	24 sem: 59%	24 sem: 30%
Adalimumab Fase II	80 mg sem 0, 1 luego 40 mg/sem (12 sem)	12 sem: 88%	12 sem: 80%	12 sem: 48%
		24 sem: NA	24 sem: 77%	24 sem: 66%
		60 sem: 75%	60 sem: 73%	60 sem: 55%
	80 mg sem 0,1 luego 40 mg en sem alternas (12 sem)	12 sem: 76%	12 sem: 53%	12 sem: 24%
		24 sem: NA	24 sem: 69%	24 sem: 44%
		60 sem: 76%	60 sem: 67%	60 sem: 36%
Efalizumab Fase III	1 mg/kg/sem (12 sem)	12 sem: 57.0%	12 sem: 27.9%	
	2 mg/kg/sem (12 sem)	12 sem: 54.5%	12 sem: 27.6%	
Fase III	1 mg/kg/sem (24 sem)	12 sem: 58.5% 24 sem: 66.6%	12 sem: 26.6% 24 sem: 43.8%	
Alefacept IM Fase III	15 mg IM (12 sem)	14 sem: 42%	14 sem: 21%	
	15 mg IM (12 sem)	Cualquier momento: 57%	Cualquier momento: 33%	

De los 188 pacientes que experimentaron recaída, 72% fue catalogado como sin respuesta al tratamiento con efalizumab, mientras que sólo 18% de los que tuvieron respuesta parcial y 10% de aquellos con buena respuesta al tratamiento experimentaron recaída.³¹

A pesar de que estos estudios clínicos incluyeron un período de reposo terapéutico de 12 semanas, ciertos pacientes iniciaron agentes terapéuticos alternativos debido a la recurrencia de la enfermedad. El análisis de la incidencia de la recaída de la enfermedad en este subgrupo de pacientes reveló que 91% de 578 pacientes que presentaron recurrencia de la enfermedad no alcanzaron el criterio de valoración de PASI 125% en caso de recibir una terapia alternativa.³¹

En el estudio multicéntrico abierto de fase III de transición, 131 pacientes recibieron una dosis de preparación de 0.7 mg/kg de efalizumab seguidos de 11 semanas de 1 mg/kg de la droga. Al final de la semana 12, los pacientes fueron asignados a un grupo de tratamiento o sin tratamiento con una terapia tópica o sistémica o con fototerapia por 12 semanas adicionales. Los pacientes que experimentaron una reducción del 75% de la PASI o más, o un puntaje PGA «excelente» o «libre» se ubicaron en el grupo sin tratamiento. Los pacientes con reducciones de 50% a 75% (respuesta parcial) y los pacientes que no alcanzaron una reducción de 50% de PASI (sin respuesta) se ubicaron en el grupo de tratamiento. De los 121 evaluados, 38% ($n = 44$) fueron clasificados como con respuesta, mientras que 26% ($n = 31$) de los pacientes tuvieron respuesta parcial y 36% ($n = 44$) fueron considerados sin respuesta. El grupo de pacientes con respuesta no presentó casos de recaída de la enfermedad. Por otro lado, 8% ($n = 2$) del grupo de respuesta parcial y 22% ($n = 8$) del grupo sin respuesta experimentaron recaída de la enfermedad. El tiempo hasta la recaída fue de 56 días (mediana). Estos resultados reflejaron los hallazgos del análisis retrospectivo.³¹

Toth y Papp³² presentaron 2 casos de recaída de la enfermedad luego de la interrupción de efalizumab en pacientes con psoriasis moderada a grave que fueron tratados efectivamente con terapias alternativas. Ambos pacientes tenían antecedente de psoriasis moderada a grave de larga data mientras que uno presentaba artritis psoriásica concomitante. Los dos pacientes fueron incluidos en estudios clínicos en los que recibieron 1 mg/kg de efalizumab por semana durante 15 meses y experimentaron mejoría significativa de su enfermedad. Luego de la interrupción del tratamiento, la enfermedad recurrió en ambos casos a las 2 y 4 semanas, respectivamente. Los dos pacientes fueron luego tratados con 25 mg de metotrexato. Más aun, un paciente fue tratado con una apli-

caída a grave de larga data mientras que uno presentaba artritis psoriásica concomitante. Los dos pacientes fueron incluidos en estudios clínicos en los que recibieron 1 mg/kg de efalizumab por semana durante 15 meses y experimentaron mejoría significativa de su enfermedad. Luego de la interrupción del tratamiento, la enfermedad recurrió en ambos casos a las 2 y 4 semanas, respectivamente. Los dos pacientes fueron luego tratados con 25 mg de metotrexato. Más aun, un paciente fue tratado con una apli-

cación de crema de valerato de betametasona 0.1% y de valerato de hidrocortisona 2 veces por día. El paciente con componente artrítico de la enfermedad recibió 5 mg/d de prednisona para el tratamiento específico de la exacerbación concomitante de la artritis incapacitante. En ambos casos la recaída de la enfermedad del paciente se atenuó y estabilizó poco después.

Luego de la estabilización inicial, el tratamiento con corticoides fue reducido. Al paciente del primer caso se le pudo retirar el metotrexato luego de 3 meses. Sin embargo, el paciente con artritis psoriásica continuó con metotrexato con psoriasis en placas estable. En ambos casos, la intervención con metotrexato por vía oral y la terapia con corticoides controló exitosamente la recurrencia de psoriasis resultante de la interrupción de la administración de efalizumab.³²

Seguridad

Se notificaron pocos eventos adversos graves en asociación con agentes dirigidos contra las células T. El prospecto del efalizumab contiene precauciones respecto de un potencial incremento del riesgo de infección y malignidad. No obstante, ni en estudios clínicos ni en la vigilancia poscomercialización se demostró una asociación clara. No se observaron signos clínicos de inmunosupresión o de toxicidad de órganos en relación con su uso.³³ Lebwohl y col. no hallaron pruebas de depleción de células T o de incremento del riesgo de toxicidad de órganos, malignidad o infección.²⁹

El efalizumab es muy bien tolerado, y la única preocupación respecto de su seguridad es el riesgo de empeoramiento de la psoriasis durante el tratamiento, o la recaída de la enfermedad luego de la terapia. En estudios clínicos se observaron recaídas en 14% de los sujetos tratados en quienes se interrumpió la administración de la droga en forma abrupta.³⁴ Como se comentó previamente, la recaída fue más probable en pacientes sin buena respuesta al efalizumab que en aquellos con buena respuesta. Una preocupación adicional respecto de la seguridad de la terapia con efalizumab es la trombocitopenia inmunomediada. Durante los estudios clínicos de efalizumab, un pequeño número de pacientes (8/2 762 o 0.3%) experimentó trombocitopenia reversible de etiología desconocida.³⁴ A partir de dicho resultado, en el prospecto del producto se recomienda solicitar recuento de plaquetas durante los primeros 3 meses del tratamiento con efalizumab, y luego, cada 3 meses.³⁴

Recientemente se agregó al prospecto la advertencia respecto de la aparición infrecuente de anemia hemolítica inmunomediada. Finalmente, también se comunicaron infrecuentes eventos graves de artritis, incluyendo artritis psoriásica.³⁴

Alefacept

Las placas de psoriasis se caracterizan por la infiltración con múltiples líneas de células T que incluyen CD4⁺, CD45RO⁺, CD8⁺ y células de memoria efectoras CD45RO⁺. La unión de la proteína recombinante alefacept a CD2 en los linfocitos T efectoros de memoria inhibe su activación y reduce la población celular global. La proteína de fusión está compuesta por dos proteínas antigénicas tipo 3 asociadas a la función leucocitaria (ALF-3) y un dominio Fc de IgG1 humano. La droga se administra por inyección intramuscular.

Eficacia

Un estudio multicéntrico internacional aleatorizado controlado con placebo, con 500 pacientes, evaluó dosis de 10 mg y de 15 mg de alefacept por vía intramuscular (IM) administrado durante 12 semanas.³⁵ Dos semanas luego de la administración de la última dosis, 21% de los pacientes tratados con dosis de 15 mg alcanzaron al menos 75% de reducción desde el inicio en su puntaje PASI en comparación con 5% de los pacientes que recibieron placebo ($p < 0.001$).

Krueger y Ellis³⁶ informaron recientemente que la terapia con alefacept produce remisión en los pacientes con psoriasis en placas crónica. En el estudio de fase II aleatorizado, controlado con placebo, previamente publicado, de alefacept intravenoso en 229 pacientes con psoriasis en placas crónica se observó mejoría clínica durante el período de tratamiento y el período postratamiento

de seguimiento.³⁷ Su objetivo fue evaluar el período de remisión posterior a la terapia con alefacept en esta población.

En estos pacientes, las respuestas se mantuvieron por una mediana de 10 meses y hasta 18 meses. No se notificó recaída de la enfermedad en ningún paciente luego de la interrupción del alefacept.³⁶ Gribetz y col.³⁸ recientemente evaluaron la seguridad y eficacia de un esquema terapéutico de alefacept administrado durante 16 semanas en pacientes con psoriasis. Este estudio de fase IV realizado en un solo centro incluyó 20 pacientes con psoriasis que requerían terapia sistémica o fototerapia. El estudio comprendió una fase abierta de 12 semanas seguida por una fase a doble ciego de 4 semanas y, posteriormente, una fase de seguimiento de 8 semanas. Los pacientes fueron asignados al azar en dos grupos de 10 pacientes.

En la fase abierta del estudio, ambos grupos recibieron una inyección intramuscular de 15 mg de alefacept una vez por semana durante 12 semanas. Durante las siguientes 4 semanas de fase a doble ciego, el grupo 1 recibió inyecciones IM de 15 mg semanales de placebo y el grupo 2, 15 mg IM de alefacept por un total de 4 dosis, respectivamente. La eficacia del tratamiento fue evaluada mediante la modificación del PASI desde el inicio y la PGA.

Los resultados mostraron una marcada mejoría en el porcentaje medio de la modificación de la PASI en ambos grupos en comparación con el inicio. Las diferencias entre ambos grupos, sin embargo, no resultaron estadísticamente significativas. Entre las semanas 12 y 24, un total de 6 pacientes de cada grupo alcanzaron un PASI 50, mientras que 3 pacientes en el grupo 2 alcanzaron un PASI 75 en comparación con un paciente del grupo 1. El grupo 2 también presentó un porcentaje medio de modificación (PMM) de PASI más elevado en la semana 12 y el PMM en PASI continuó aumentando durante la semana 24 en comparación con los pacientes del grupo 1. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en las semanas 20 y 24 ($p < 0.05$; prueba de la *t* apareada). A las 8 semanas postratamiento, sólo 3 pacientes presentaron un PGA sin lesiones o con escasas lesiones; estos 3 pacientes habían recibido un total de 16 semanas de medicación.

Los resultados obtenidos también mostraron que sólo una persona en el grupo 1 requirió interrupción de una dosis debido a un bajo recuento de células T CD4⁺, en comparación con 2 pacientes en el grupo 2 (uno antes y otro después de la semana 12). En términos de seguridad y tolerabilidad, no se halló una diferencia estadísticamente significativa en los eventos adversos entre los dos grupos, desde el inicio hasta la semana 18.³⁸

Seguridad

Más aun, mientras que la etiqueta del envase de alefacept incluye precauciones respecto de un potencial incremento del riesgo de infección –oportunisto o no– inmunosupresión y malignidad, no se demostró claramente un incremento del riesgo en los estudios clínicos ni durante la vigilancia poscomercialización.^{33,39}

No parece haber cuestiones de seguridad graves respecto del alefacept. El fármaco causa reducciones transitorias de los recuentos de células CD4⁺ y CD8⁺, pero no existen pruebas de que esto afecte en forma significativa la función inmune global. El prospecto del alefacept establece que deben monitorearse los recuentos de células CD4⁺ y CD8⁺ cada 2 semanas durante el tratamiento, y que debe interrumpirse momentáneamente la terapia si los recuentos caen por debajo de 250 células/μl (con controles semanales) y debe ser suspendida si los recuentos permanecen por debajo de este nivel por un mes o más.³⁹

Conclusión

La investigación de las terapias biológicas produjo importantes adelantos respecto del tratamiento de la psoriasis. Estas terapias ofrecen resultados exitosos en pacientes con psoriasis, sin la toxicidad de órganos observada con las tradicionales terapias sistémicas como el metotrexato y la ciclosporina.

Las limitaciones de los datos actuales incluyen la falta de comparaciones directas con los agentes tradicionales y la ausencia de evaluaciones farmacoeconómicas de estos agentes, especialmente dados los elevados costos asociados con el tratamien-

to. El monitoreo a largo plazo de estos agentes es necesario para determinar el riesgo potencial de infección o malignidad en pacientes tratados con ellos.

Visión a 5 años

Los nuevos agentes biológicos como infliximab y adalimumab serán aprobados para la psoriasis en placas. Además, otros agentes biológicos en estudio ingresarán al mercado, como el anticuerpo anti-interleuquina 12. También se está fabricando un nuevo fumarato oral. El empleo de todas estas drogas continua-

rá expandiéndose y se determinará la seguridad a largo plazo para esta clase.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siic.salud.com

El Dr. Weinberg es miembro del equipo de asesores de Amgen y Genentech. Los autores no recibieron apoyo de la industria farmacéutica para la elaboración y publicación de este manuscrito.

Bibliografía

- Tutrone WD, Kagen MH, Barbagallo J, Weinberg JM. Biologic therapy for psoriasis: a brief history, II. *Cutis* 68:367-372, 2001.
- Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 138:657-663, 2002.
- Weinberg JM. An overview of infliximab, etanercept, efalizumab, and alefacept as biologic therapy for psoriasis. *Clin Ther* 25:2487-2505, 2003.
- Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, Menter A. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 51:534-542, 2004.
- Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 366:1367-1374, 2005.
- Leonardi C, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 349:2014-2022, 2003.
- Papp KA, Tyring S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, Zitnik R, van de Kerkhof PC, Melvin L; Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 152:1304-1312, 2005.
- Magliocco MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 51:580-584, 2004.
- Adalimumab (HUMIRA) for rheumatoid arthritis. *Med Lett Drugs Ther* 45:25-27, 2003.
- Gordon KB, Leonardi C, Menter MA, Langley R, Chen DM. Adalimumab efficacy and safety in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: preliminary findings from a 12-week dose-ranging trial. Poster presented at: American Academy of Dermatology, 62nd Annual Meeting, Washington, DC, February 6-11, Poster 2, 2004.
- Langley R, Leonardi C, Toth D, Hoofman R. Long-term safety and efficacy of adalimumab in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis. Poster presented at: 63rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, February 18-22, New Orleans, LA, Poster 8, 2005.
- Lebwohl M. New developments in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 138:686-688, 2002.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 345:1098-1104, 2001.
- Bresnahan B, Cunnane G. Infection complications associated with the use of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am* 29:185-202, 2003.
- Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 3:148-155, 2003.
- Hamilton CD. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 16:393-398, 2004.
- Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 46:3151-3158, 2002.
- Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 50:1740-1751, 2004.
- Adams AE, Zwicker J, Curriel C, Kadin ME, Falchuk KR, Drews R, Kupper TS. Aggressive cutaneous T-cell lymphomas after TNF alpha blockade. *J Am Acad Dermatol* 51:660-662, 2004.
- Wed MD. Available at: <http://my.webmd.com/content/article/95/103188.htm>. Accessed September 11, 2005.
- FDA Advisory Committee. Arthritis Cmte. Will Discuss Risk of Lymphoma With TNF Inhibitors At March 4 Meeting. Available at: http://www.fdaadvisorycommittee.com/FDC/AdvisoryCommittee/Committees/Arthritis+Drugs/030403_TNFSafety/030403_TNFSafetyP.htm. Accessed September 11, 2005.
- Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, Richert JR, Siegel JN. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 44:2862-2869, 2001.
- Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 138:807-811, 2003.
- Debandt M, Vittecoq O, Descamps V, Le Loet X, Meyer O. Anti-TNF-alpha-induced systemic lupus syndrome. *Clin Rheumatol* 22:56-61, 2003.
- Watts RA. Musculoskeletal and systemic reactions to biological therapeutic agents. *Curr Opin Rheumatol* 12:49-52, 2000.
- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 354:1932-1939, 1999.
- Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 117:761-769, 1999.
- Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy [letter]. *Lancet* 359:579-580, 2002.
- Lebwohl M, Tyring SK, Hamilton TK, Toth D, Glazer S, Tawfik NH, et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 349:2004-2013, 2003.
- Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, Walicic PA, Dummer W, Li N, Bresnahan BW, Menter A; Efalizumab Study Group. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 290:3073-3080, 2003.
- Menter A, Kardatzke D, Rundle AC, Kwon P, Garovoy MR, Leonardi CL. Incidence and prevention of rebound upon efalizumab discontinuation. Poster presented at: 10th International Psoriasis Symposium, Toronto, Canada, June 10-13, 2004.
- Toth DP, Papp KA. Managing recurrence of psoriasis following abrupt withdrawal from efalizumab therapy. Poster presented at: 10th International Psoriasis Symposium, Toronto, Canada, June 10-13, 2004.
- Cather JC, Menter A. Efalizumab: continuous therapy for chronic psoriasis. *Expert Opin Biol Ther* 5:393-403, 2005.
- RAPTIVA® (efalizumab) package insert. South San Francisco, Calif: Genentech, Inc; 2005.
- Lebwohl M, Christophers E, Langley R, Ortonne JP, Roberts J, Griffiths CE, et al. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 139:719-727, 2003.
- Krueger GG, Ellis CN. Alefacept therapy produces remission for patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 148:784-788, 2003.
- Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 345:248-255, 2001.
- Gribetz CH, Blum R, Brady C, Cohen S, Lebwohl M. Safety and efficacy of an extended course (16 weeks) of alefacept in the treatment of chronic plaque psoriasis. Poster presented at: Summer Academy 2004 of the American Academy of Dermatology, July 28-August 1, New York, New York, Poster 74, 2004.
- Amevive® (alefacept package insert. Cambridge, Mass: Biogen, Inc; 2005.

Presentaciones clínicas y diagnóstico de la infección por parvovirus humano B 19

Clinical presentations and diagnosis of human parvovirus B 19



Alicia María Alonso, Columnista Experta de SIIIC
Profesional de planta. Servicio de Virosis Congénitas, Perinatales y de Transmisión Sexual, Departamento de Virología.
Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud - Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (ANLIS-INEI) «Carlos G. Malbrán», Buenos Aires, Argentina.



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Human parvovirus B19 is associated with different clinical manifestations like infectious erythema, arthropathies, foetal hydropsia, transitory aplastic crisis and chronic anaemia. Our laboratory carries out differential diagnosis and develops different investigations, like the research on an epidemic outbreak affecting 21 individuals from a region with 1 400 inhabitants. The presence of specific IgM antibodies against parvovirus was positive in 90.5% and viremia was of 66.7%. Another investigation included 22 pregnant women, 17 presenting foetal hydropsia and 5 exanthemas. Five out of the 17 women with hydropsia (29.4%) and one out of the 5 with exanthema (20%) were positive for B19. Preliminarily we concluded that the percentage of patients positive for parvovirus in this population was similar to international data (27%). Preliminary work was carried out to study the seroprevalence in 154 samples that included two population groups, 115 indigenous individuals (49 Tobas and 66 Wichís) and 39 non-indigenous individuals (Criollos). Out of the 154 analysed sera, 94 (61%) were positive, with different distribution according to the ethnic group. This work is currently being continued in other regions. In Argentina the statistical data about parvovirus B19 are limited. The Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI) is involved in the diagnosis and research of this agent in order to offer an accurate diagnosis and epidemiological data that may contribute to the planning of public health activities.

Key words: Parvovirus B19, exanthema, hydropsia, anaemia

Introducción

El parvovirus humano B19 (PVH B19) fue descubierto accidentalmente por Cossart y col. en 1974, en Inglaterra, mientras realizaban un tamizaje para el virus de hepatitis B,¹ en muestras de sangre de donantes asintomáticos. Posteriormente se demostró que se trataba de un virus perteneciente a la familia *Parvoviridae*.

Actualmente, el PVH B19 se asocia con diversas manifestaciones clínicas como eritema infeccioso (EI), en niños; síndromes reumáticos, en adultos,² e hidropesía fetal, en embarazadas.³ Las manifestaciones más graves de la infección están asociadas con crisis aplásicas transitorias en pacientes con trastornos

Resumen

El parvovirus humano B19 se asocia con distintas manifestaciones clínicas como eritema infeccioso, artropatías, hidropesía fetal, crisis aplásicas transitorias y anemias crónicas. En el laboratorio se realiza el diagnóstico diferencial y se desarrollan diferentes investigaciones, como el brote exantemático ocurrido en una región de 1 400 habitantes que afectó a 21 personas. La presencia de anticuerpos IgM contra parvovirus fue del 90.5% y la viremia fue de un 66.7%. Otra investigación abarcó 22 embarazadas: 17 presentaban hidropesía fetal, y 5, exantema. Cinco de las 17 mujeres (29.4%) con hidropesía y 1 de las 5 (20%) con exantema resultaron positivas para parvovirus. La conclusión preliminar fue que el porcentaje de pacientes que resultaron positivas para este agente viral, en esta población, fue semejante a los datos internacionales (27%). Se realizaron estudios preliminares de seroprevalencia en 154 muestras de dos grupos poblacionales: a) 115 individuos aborígenes (49 tobas y 66 wichís) y b) 39 individuos no aborígenes (criollos). De los 154 sueros analizados 94 (61%) resultaron positivos y su distribución fue diferente según la etnia. Se continúa con el estudio en otras regiones. En la Argentina los datos estadísticos acerca de parvovirus B19 son escasos, en el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI) se realiza el diagnóstico de este agente y se mantienen líneas de investigación en el tema con el objetivo de brindar un diagnóstico de certeza y aportar los datos epidemiológicos que contribuyan a la planificación de las actividades de salud públicas.

Palabras clave: sexo, dolor agudo, cirugía de rodilla, cirugía ambulatoria, intraarticular

hematológicos (anemia falciforme, hemolítica, esferocitosis, etc.)⁴ y con anemia crónica causada por la infección persistente de PVH B19, en pacientes inmunocomprometidos (síndrome de Nezelof, portadores del virus de inmunodeficiencia humana [VIH], receptores de trasplante, pacientes en tratamiento con quimioterapia, etc.).

Presentaciones clínicas y diagnóstico

Eritema infeccioso

Comúnmente denominado «quinta enfermedad», el EI es la presentación más frecuentemente asociada con la infección, suele aparecer en los primeros años de vida, por lo que muchas veces se confunde con otras infecciones –principalmente rubéola y sarampión y, en menor proporción, con las ocasionadas por enterovirus y con dengue. Los síntomas que preceden el eritema son inespecíficos e incluyen: fiebre, malestar, mialgias, cefaleas, prurito, manifestaciones respiratorias y gastrointestinales.⁵ El eri-

Recepción: 23/5/2006 Aprobación: 25/11/2006

Primera edición, www.sicisalud.com: 12/12/2006

Segunda edición, www.sicisalud.com, ampliada y corregida: 20/4/2007

Enviar correspondencia a: Dra. Alicia M. Alonso, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud - Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (ANLIS-INEI) «Carlos G. Malbrán», Av. Vélez Sarsfield 563, 1281, Buenos Aires, Argentina.

tema maculopapular aparece con posterioridad a la fase virémica, con erupción en cara, tronco y extremidades. La erupción usualmente se resuelve dentro de 1 a 2 semanas, pero en ocasiones puede reaparecer más tarde, por una estimulación no específica, como cambios en la temperatura, estrés, etc.

Este tipo de presentación clínica en general se produce por contacto con secreciones de vías respiratorias de individuos infectados en fase virémica, diseminadas en el ambiente, lo que en ocasiones causa brotes exantemáticos y epidemias.

En el laboratorio se estudió un brote exantemático ocurrido en la localidad de Banderoló, situado en el partido de General Villegas, al noroeste de la provincia de Buenos Aires, con una población de 1 400 habitantes.⁶ El brote afectó a 21 personas de 3 a 48 años, que concurrían o se relacionaban con el único establecimiento escolar de la localidad, que cuenta con jardín de infantes y donde se imparte instrucción primaria y secundaria.

Las manifestaciones clínicas observadas fueron: exantema y, en algunos casos, fiebre, astenia, artralgia y mialgia. Se investigó la presencia de anticuerpos específicos de clase IgM contra rubéola y sarampión, con resultado negativo en todos los casos.

La determinación de anticuerpos IgM contra PVH B19 por ensayo inmunoenzimático fue positiva en un 90.5% de los pacientes, en tanto que la viremia, evaluada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)^{7,8} se detectó en un 66.7%.

Los resultados obtenidos señalaron al PVH B19 como el agente etiológico del brote y confirmaron la circulación del virus en la Argentina.

El trabajo demostró que la PCR puede ser aplicable al estudio de casos recidivantes y para detectar focos transmisores. Se destacó la necesidad de la inclusión del diagnóstico diferencial de PVH B19 en la vigilancia de patologías víricas exantemáticas.

Hidropesía fetal

En mujeres embarazadas, la infección por PVH B19 puede causar hidropesía fetal no inmune. Durante la infección materna por este agente viral, la infección fetal se produce en aproximadamente 30% de los casos y la muerte fetal tiene lugar entre el 2% y el 9%.⁹

En el feto hay una alta proporción de células en división, especialmente de órganos fetales hematopoyéticos, como el hígado, que son el blanco para la replicación de PVH B19.

El feto y los neonatos están protegidos en forma parcial por la transferencia pasiva de IgG materna, pero la respuesta inmune del feto suele ser deficiente: por la inmadurez de sus barreras naturales, por la disminución en número y función de los neutrófilos, las células *natural killer*, la baja producción de citoquinas y los niveles de complemento reducidos. Sin embargo, la infección en el feto también puede resolver espontáneamente, sin complicaciones posteriores para el bebé.

Los efectos teratogénicos relacionados con la infección congénita por PVH B19 son raros, se comunicaron algunos casos de niños que presentaron aplasia de células rojas congénita, deterioro neurológico grave con atrofia cerebral, reducción del tallo cerebral y de la masa cerebelar y calcificación en varias áreas del cerebro.^{10,11}

En nuestro país se carecía de datos acerca de esta infección en las mujeres embarazadas; a partir de 1998 comenzamos a estudiar las pacientes que presentaban hidropesía fetal no inmune, detectada por ecografía durante los controles del embarazo y a aquellas con exantema, con el objetivo de determinar en este grupo de pacientes la infección por PVH B19 y su evolución durante el embarazo.¹² En ambos casos las pacientes provenían principalmente de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y de la provincia de Buenos Aires.

Se analizaron 22 pacientes con tiempos de gestación desde 7 hasta 35 semanas, 17 con hidropesía fetal y 5 con exantema. Las muestras procesadas fueron: suero materno y del recién nacido (RN), líquido amniótico, vellosidades coriónicas y biopsia de hígado y pulmón del recién nacido.

Los análisis realizados fueron la determinación de los anticuerpos IgM e IgG específicos y el ácido desoxirribonucleico (ADN) viral por PCR y por la reacción en cadena de la polimerasa anidada (n-PCR) para PVH B19. De las 17 pacientes con hidropesía resultaron 5 (29.4%) positivas para PVH B19 y de las 5 embarazadas que presentaban exantema 1 (20%) resultó positiva.

En los casos estudiados la manifestación clínica más frecuente de la infección fue la hidropesía fetal (17/22) y en este grupo se registraron los casos de pérdida fetal y muerte del recién nacido.

Estos resultados nos permitieron concluir, en forma preliminar, que el porcentaje de pacientes que resultaron positivos para PVH B19 en esta población en estudio es semejante al aportado por los datos internacionales (27%).¹³⁻¹⁵ Aunque en la literatura se describen algunos casos aislados de teratogénesis, no se detectaron en el grupo estudiado.

Estos hallazgos demostraron la necesidad de realizar un diagnóstico de certeza de PVH B19 de las pacientes en las que se observó hidropesía fetal no inmune, controlar su evolución clínica y de laboratorio y, en los casos de exantema, realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades exantemáticas. Asimismo, la identificación de PVH B19 permite al médico obstetra la implementación del tratamiento adecuado en los casos de riesgo de aborto o muerte fetal.

Actualmente, las pacientes que presentan hidropesía fetal son estudiadas en nuestro laboratorio siguiendo un algoritmo que parte de la elaboración de una historia clínica establecida, que el médico tratante completa sobre la base de la anamnesis, el examen físico y los estudios complementarios: inmunológicos, ecográficos, citogenéticos, etc. Posteriormente, según la evaluación de los antecedentes, se realizan las pruebas para el diagnóstico de PVH B19 y citomegalovirus, agentes virales que causan hidropesía fetal con mayor frecuencia. Para estas pruebas se utiliza como muestra de elección suero, líquido amniótico o ambos, que son procesadas utilizando las técnicas serológicas (anticuerpos específicos IgM e IgG) y de biología molecular (ADN viral).

Crisis aplásica transitoria

La infección lítica de eritroblastos por PVH B19 en la médula ósea suprime la eritropoyesis. En pacientes inmunocompetentes, esto resulta en una débil disminución de la concentración de hemoglobina, lo cual no produce manifestaciones clínicas; sin embargo, en personas con una supervivencia corta de las células rojas (anemia falciforme, hemolítica, esferocitosis, talasemias, deficiencias de piruvato quinasa y otras), se produce una caída marcada de la concentración de hemoglobina, los niveles descienden a 4 g/dl y requieren hospitalización. La crisis aplásica transitoria (CAT) se observa en pacientes con trastornos hematológicos de base que se infectan con PVH B19 y se caracteriza por una grave anemia hipoproliferativa en la que los reticulocitos, en general, están ausentes en sangre periférica.¹⁶ Los estudios de médula ósea muestran un descenso selectivo de precursores eritroides y a veces pueden observarse pronormoblastos gigantes. En el Laboratorio de Infecciones Virales Congénitas y Perinatales detectamos un caso atípico de una paciente adulta inmunocompetente, sin trastornos hematológicos de base, infectada con PVH B19 que presentó una CAT.¹⁷

Esta presentación clínica es frecuente en niños; éste es un grupo muy susceptible a la infección y, en general, el eritema no suele presentarse durante la CAT.

La CAT corresponde a la primera fase o fase virémica de la infección, y la producción de anticuerpos específicos, a la segunda fase, en la que se manifiesta el exantema. Por tal motivo el diagnóstico de certeza se realiza por medio de la detección del ADN viral específico utilizando la PCR; en general, en estos casos la determinación de anticuerpos específicos es insuficiente.

Otros síndromes relacionados

Existen síndromes clínicos menos frecuentemente asociados con la infección por PVH B19, entre ellos se incluyen la púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatías y linfadenitis necrotizante crónica, hepatitis, manifestaciones neurológicas, enfermedades reumáticas, artritis reumatoidea, artritis juvenil idiopática, vasculitis.¹⁸

Epidemiología

La infección por PVH B19 está distribuida en todo el mundo, por lo que puede surgir en forma de epidemias, brotes en escuelas o entre el personal de salud. En los países desarrollados la seroprevalencia en niños de 1 a 5 años oscila entre 5% y 15%; en donantes de sangre es mayor de 85%. En las regiones de climas templados se producen brotes en la comunidad durante

el final del invierno y el inicio de la primavera, con una marcada variabilidad anual. La tasa de ataque secundaria intrafamiliar en individuos susceptibles en contacto con pacientes con CAT o EI es del 50%.

En nuestro país los datos epidemiológicos de las diferentes infecciones son escasos, durante la última década se mejoraron sustancialmente las tasas de notificación en algunas infecciones, en el caso de las causadas por PVH B19 los datos continúan siendo insuficientes.

Recientemente iniciamos un estudio multicéntrico de seroprevalencia en la provincia de Formosa. En su etapa inicial se procesaron 154 muestras de suero de personas de todas las edades, residentes en la capital y el interior de la provincia, que comprenden dos grupos poblacionales: a) 115 individuos aborígenes (49 tobas y 66 wichís) y b) 39 individuos no aborígenes (criollos).¹⁹

De los 154 sueros analizados, 94 (61%) resultaron positivos y se distribuyeron del siguiente modo: tobas 36 (38.3%), criollos 32 (34%), wichís 26 (27.7%). Del primer análisis surgió: una baja prevalencia de la infección, especialmente en la etnia wichí (pertenecientes a la localidad de El Potrillo, habitada exclusivamente por aborígenes) y una mayor circulación del virus en la ciudad de Formosa, entre criollos y tobas. Consideramos que debido al alto número de personas susceptibles de estas poblaciones cualquier modificación en el comportamiento migratorio (sobre todo en las alejadas de la ciudad), afectaría al grupo de

mujeres en edad fértil, ya que la infección por PVH B19 puede producir hidropesía o pérdida fetal. Cabe destacar que éstos son resultados preliminares y que sobre la base de la prevalencia hallada en los aborígenes y el tamaño de la muestra, se ampliará el estudio a las comunidades aborígenes de la provincia de Formosa, y que en otras provincias del país se iniciarán estudios de estas características con el objetivo de contribuir al conocimiento de la distribución de la infección por PVH B19.

En el Servicio de Infecciones Virales Congénitas, Perinatales y de Transmisión Sexual del Departamento de Virología del ANLIS-INEI «Carlos G. Malbrán» se realiza el diagnóstico diferencial de este agente en todas sus presentaciones clínicas, utilizando distintas técnicas diagnósticas, así como se mantienen líneas de investigación en el tema y se brinda una capacitación continua a través de cursos y conferencias.²⁰ Estas actividades están centralizadas en aportar conocimientos acerca de la infección por PVH B19 en nuestra región y de este modo, con la información ordenada y oportuna, colaborar en la planificación de las actividades de salud pública en nuestro país.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siicsalud.com

La autora no manifiesta "conflictos de interés".

Bibliografía

- Cossart Ye, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1:72-73, 1975.
- Cassionotti P, Bas S, Siegl G, Vischer TL. Association between human parvovirus B19 infection and arthritis. *Ann Rheum Dis* 54:498-500, 1995.
- Cohen B. Parvovirus B19: an expanding spectrum of disease. *British Medical Journal* 311:1549-1552, 1995.
- Ahmad A, Mallouh MD, Abdulla Qudah MD. An epidemic of aplastic crisis caused by human parvovirus B19. *Pediatr Infect Dis J* 14(1):31-34, 1995.
- Anderson, MJ, Jones SE, Fisher-Hoch SP. Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease). *Lancet* 1:1378, 1983.
- Alonso A, Distefano A, Carlino O, Polito A. Brote exantemático producido por parvovirus humano B19 en una escuela de Banderolá, Argentina. *Revista Argentina de Microbiología* 35:171-174, 2003.
- Durigon E L, Erdman D D, Gary G W, Pallansh M A, Torok T J, Anderson L J. Multiple primer pair for polymerase chain reaction (PCR) amplification of human parvovirus B19 DNA. *J Virol Meth* 44:155-165, 1993.
- Erdman DD, Durigon EL. Human Parvovirus B19. En: Lennette EH (Ed), *Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections*, American Public Health Association, Washington 495-503, 1995.
- Kerr JR. The Parvoviridae; an emerging virus family. *Infect Dis Rev* 2(3):99-109, 2000.
- Brown KE, Green SW, Antunez de Mayolo J. Congenital anaemia after transplacental B19 parvovirus infection. *Lancet* 343:895-896, 1994.
- Torok T. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. In: Remington JS, Klein JO, WB Saunders Co., Philadelphia, pp. 668-702, 1995.
- Alonso AM, Distefano AL, Ritler M, Barbero P. Evolución de la infección por Parvovirus Humano B19 durante el embarazo. *Revista de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología* 82(955):42, Resumen N° 89, 2003.
- Heegaard ED, Brown KE. Human Parvovirus B19. *Clinical Microbiology Reviews* 15(3):485-505, 2002.
- Jensen IP, Thorsen P, Jeune B, Moller BR, Vestergaard BF. An epidemic of parvovirus B19 in a population of 3596 pregnant women: a study of sociodemographic and medical risk factors. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 107:637-643, 2000.
- Essary LR, Vnencak-Jones CL, Manning SS, Olson SJ, Johnson JE. Frequency of parvovirus B19 infection in nonimmune hydrops fetalis and utility of three diagnostic methods. *Hum Pathol* 29(7):696-701, 1998.
- Bertrand Y, Lefrere J, Leverger G, Corouce A, Feo C. Autoimmune Haemolytic anaemia revealed by human parvovirus linked erythemblastopenia. *Lancet* 2:382-383, 1985.
- Alonso A, Durigon L, Oliveira I, Distefano A, Mazzeo M. Presentación atípica de la infección por parvovirus humano B19. VI Congreso Argentino de Virología. Resumen 145, p. 40, Buenos Aires 1999.
- Ho JK, Tha SP, Coupland R, Da y col. Parvovirus B19 in an immunocompetent adult patient with acute liver failure: an underdiagnosed cause of acute non-A-E viral hepatitis. *The Canadian Journal of Gastroenterology* 3:161-162, 2005.
- Alonso AM, Rodríguez CE, Basualdo M, Distefano AL. Seroprevalencia de parvovirus humano B19 (PVH) en la provincia de Formosa 2001-2004. XXIV Jornadas Científicas Anuales de la Sociedad Argentina de Virología. Resumen 45, p. 45, Córdoba, 2004.
- www.viruscongenitos.com.ar.

O papel da ecoendoscopia no diagnóstico dos tumores neuroendócrinos do pâncreas

The role of endoscopy in diagnosing pancreatic neuroendocrine tumors



José Celso Ardengh, Columnista Experto de SIIC
Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo,
San Pablo, Brasil

Abstract

Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) are rare. The vast majority are functional (70-85%), generally small (< 2 cm) and symptomatic due to elevated hormone production. Non-functional pancreatic neuroendocrine tumors (nPNETs) usually produce symptoms based on their size and similarity to pancreatic adenocarcinoma. Localizing these tumors pre-operatively fails in most cases because of their small size. While surgical resection is the treatment of choice, pre-operative identification is of fundamental importance. The objective of the present work is to demonstrate the value of endoscopy and fine-needle aspiration in the pre-operative diagnosis and staging of neuroendocrine tumors when compared to results using other diagnostic tools.

Key words: pancreas/pathology, neuroendocrine tumor/diagnosis, staging, fine-needle aspiration biopsy, endoscopic ultrasound



Versión amplia en portugués, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Resumen

Os tumores neuroendócrinos do pâncreas (TUNE) são raros. A literatura relata vasta maioria de tumores funcionantes (70%-85%), geralmente pequenos (< 2 cm) e sintomáticos devido à produção hormonal elevada. Os não secretores (nPNET) geralmente apresentam sintomas decorrentes (*ocasionados*) do seu tamanho e se assemelham ao adenocarcinoma do pâncreas. A localização pré-operatória desses tumores falha na maioria das vezes devido ao pequeno tamanho. A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha (*de elección*). Assim sendo, sua identificação pré-operatória é de fundamental importância. O objetivo desse trabalho é demonstrar o valor da ecoendoscopia (EE) isolada e associada à punção aspirativa com agulha fina (EE-PAAF) no diagnóstico pré-operatório dos tumores neuroendócrinos e comparar seus resultados com outros testes (*pruebas*) diagnósticos utilizados para essa finalidade.

Palavras chave: pâncreas/patologia, tumor neuroendócrino/diagnóstico, estadiamento de neoplasias, biópsia por agulha, endossônografia

Introdução

Os tumores neuroendócrinos do pâncreas (TUNE), apesar de raros, são os tumores endócrinos mais comuns do abdome. Eles podem produzir diferentes tipos de hormônios e causar uma variada gama de apresentações clínicas. Esses tumores causam sintomas que se relacionam com o tipo de hormônio produzido e comumente são detectados por testes séricos bioquímicos.¹⁻³

Se o diagnóstico topográfico por métodos de imagem é fácil para os vipomas⁴ e glucagonomas freqüentemente volumosos (*voluminosos*), no caso dos insulinomas e gastrinomas isso não ocorre, pois seu diâmetro médio é inferior a 2 cm.⁵ Ambos são os tumores intrapancreáticos mais freqüentes (figura 1).

Existem tumores com características morfológicas neuroendócrinas, mas que não produzem nenhum (*ningún*) tipo de hormônio.³ Chamados (*denominados*) de tumores neuroendócrinos não funcionantes ou não secretores (nPNET), não se associam a qualquer tipo de síndrome clínica característica e seus sintomas se relacionam com o efeito de massa que produzem dependendo do local onde se alojam no interior da glândula pancreática. Por causa da ausência de sintomatologia hormonal eles são muito mais difíceis de diagnosticar.⁶

Como regra geral se uma diminuta lesão intra-pancreática é detectada acidentalmente o diagnóstico diferencial com um adenocarcinoma do pâncreas não necessariamente inclui um nPNET. Não apenas esses tumores são detectados quando apresentam grandes dimensões, mas também naqueles momentos onde é difícil o diagnóstico diferencial com o câncer de pâncreas.⁷

A ressecção cirúrgica é a única forma de tratamento curativo. O tipo de cirurgia depende do local, tamanho, tipo de tumor e da infiltração da lesão em órgãos e estruturas adjacentes. Uma porcentagem não desprezível (*despreciable*) de doentes (*enfermos*) apresenta no momento do diagnóstico, metástases à distância, modificando a estratégia cirúrgica a ser adotada. Ape-

nas os casos de pequenas lesões intrapancreáticas, que não apresentem metástases, podem ser submetidos à enucleação ou ressecção de parte do pâncreas (figura 2) sem a necessidade de realizar uma extensa pancreatectomia.⁸⁻¹⁰ Ultimamente o tratamento dessas lesões por laparoscopia através da enucleação ou da pancreatectomia subtotal ou distal com preservação do baço tem se mostrado segura e eficaz.¹¹⁻¹³

A indicação da cirurgia requer um adequado planejamento pré-operatório, incluindo a obtenção de melhores informações sobre o número de lesões, o exato tamanho e local, sua relação com vasos e órgãos adjacentes e a presença ou não de metástases locais ou à distância.¹⁴ A identificação pré-operatória do TUNE é freqüentemente difícil de ser obtida em lesões menores que 2 cm de diâmetro. Tradicionalmente os métodos de imagem como o ultra-som (US), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) falham na tentativa de identificá-los.^{15,16}

A EE permite a obtenção de imagens de alta resolução de estruturas ao redor (*alrededor*) da parede do sistema digestório, incluindo a glândula pancreática e consegue detectar com relativa facilidade lesões entre 0.3 e 0.5 cm.¹⁷ Os TUNE intrapancreáticos são habitualmente ecogênicos, com limites nítidos (figura 3) e se acompanham na maioria das vezes de um reforço posterior por causa de sua vascularização.¹⁶ Às vezes são hipoecóicos e encapsulados.¹⁶ Na maioria dos casos os insulinomas se apresentam como nódulos únicos, enquanto os gastrinomas são múltiplos.^{3,18} Se tratados por quimioterapia, esses tumores adotam (*adquieren*) características ecoendoscópicas de hiperecogenicidade, pois eles tem tendência a se calcificar.¹⁻³

Essa habilidade lhe confere superioridade incontestável (*incuestionable*) ao ser comparada com outros exames de imagem, apesar desses outros métodos estarem evoluindo (*evolucionando*) quanto à resolução de imagens. Conseqüentemente a EE estabiliza-se hoje como ferramenta importante na tentativa de identificar diminutas lesões e sobre o estágio de cânceres localizados na parede do sistema digestório ou fora dela (*o fuera de ella*), menores que 5 cm. Isso inclui uma detalhada visualização de toda a glândula pancreática e a efetiva possibilidade de localização dos TUNE. A EE associada a punção aspirativa com agulha fina (PAAF) oferece o diagnóstico citológico (figura 3) em caso de dúvida ou naqueles casos de suspeita de nPNET.¹⁹

Recepción: 23/8/2006 - Aprobación: 11/1/2007

Primera edición, www.sicisalud.com: 8/4/2007

Enviar correspondência a: Dr. José Celso Ardengh, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, 04524-001, San Pablo, Brasil.

Tabela 1. Tumores neuroendócrinos do pâncreas, sintomas e dosagens séricas usadas no diagnóstico.

Tipo de tumor	Sintomas	Análise bioquímicas
Insulinoma	Hipoglicemia	Glicose sérica/Insulina plasmática elevada Gastrina sérica
Gastrinoma(Zollinger-Ellison)	Dor abdominal e diarreia/Úlceras duodenais de difícil tratamento	Polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP)
VIPoma(Verner-Morrison)	Rubor facial, diarreia e Hipopotassemia	
Glucagonoma	Anemia, intolerância a glicose, diabetes, perda de peso	Glucagon Somatostatina
Somatostatinoma	Diabetes, diarreia, esteatorréia, colelitíase	
GHRFoma	Acromegalia	Liberação do Hormônio do crescimento (GHRF) ACTH
ACTHoma	Síndrome de Cushing	
PNET causando síndrome carcinóide e hipocalcemia	Diarreia e sintomas da hipercalcemia	Serotonina, prostaglandina, Fator de liberação do hormônio da tireóide (PTH) Nenhuma elevação de hormônios
nTUNE	Assintomático, perda de peso, massa abdominal	

Patologia e características tumorais

Os TUNE são raros com prevalência de 1/100 000.²⁰ Eles são classificados em dois grupos: tumores secretores de hormônios (TUNE) e os tumores neuroendócrinos não secretores ou não funcionantes (nTUNE).²⁰ A frequência dos insulinomas e gastrinomas é praticamente a mesma e é duas a oito vezes superior aos vipomas chegando a ser 17 a 30 vezes mais freqüente que os glucagonomas.^{7,20}

Mais de 50% dos TUNE produzem mais de um tipo de hormônio, quando examinado pela imunohistoquímica.^{18,21} Apesar da produção de múltiplos peptídeos, apenas um deles é ativo e produzido em quantidade suficiente para causar sintomas.⁷ Por causa dessa produção hormonal, fica (es) difícil, mas não impossível determinar através da imunohistoquímica qual é o hormônio causador da sintomatologia.^{7,22} O diagnóstico é realizado pela sintomatologia e pela identificação do hormônio (tabela 1). Mesmo os nTUNE podem elaborar hormônios, em aproximadamente 15% a 30% dos casos.²²

É difícil classificar os TUNE em malignos ou benignos, exceto os insulinomas que são geralmente benignos, os outros podem se comportar de forma benigna ou maligna. A classificação histológica não prevê através do padrão de crescimento a presença ou não de malignidade.¹⁸ Uma lesão é considerada maligna se confirmada a presença de metástases e benigna no caso de se comportar bem no seguimento de longo prazo.¹⁸ Há relativa correlação entre o tamanho e a malignidade, porém (*sin embargo*) o tamanho não está relacionado à severidade dos sintomas hormonais.^{18,23} Os insulinomas e gastrinomas tendem a se apresentar como tumores pequenos e únicos, mas podem às vezes se apresentar de forma multifocal.^{7,24} À exceção dos carcinomas pancreáticos ou dos casos com pancreatite crônica focal todos esses tumores são hipervascularizados, fato esse que pode ser usado para o diagnóstico diferencial.

Localização dos tumores

Como os TUNE (figura 4) na grande maioria das vezes são pequenos (diâmetro entre 0.5 e 2.0 cm), sua identificação pode se tornar um enorme desafio.²⁵ Entretanto, o tratamento cirúrgico apropriado só (*solo*) é possível quando identificados.¹³ A presença de metástases hepáticas ou não, também deve ser definida no pré-operatório, isso reforça a possibilidade do tratamento cirúrgico ser menos invasivo.^{14,26} Várias modalidades de imagem são utilizadas com essa finalidade. Dentre elas destaca-se: o ultra-som (US), a angiografia (AG), a cateterização venosa trans-hepática (CVTH), a tomografia computadorizada (TC), a cintilografia com receptores de somatostatina (CRS) e a ressonância magnética (RM).^{22,25}

Ultra-som abdominal, tomografia computadorizada e ressonância magnética abdominal

Estudos recentes mostram que o resultado do US, TC e RM na detecção desses tumores varia, mas permanecem praticamente dentro de uma mesma faixa (tabela 2). O US apresenta sensibilidade, para identificar um TUNE, entre 7% e 42% e pode chegar a 88% para detectar metástases hepáticas.²⁷⁻³⁵

O uso de injeção intravenosa de contraste levovist (Schering, Berlim, Germany) durante o US para realçar o Doppler é um novo artifício, que foi comparado a CRS em 107 pacientes com suspeita de TUNE. A sensibilidade e especificidade para diferenciar TUNE (hipervascular) de outras massas foram de 94% e 96% para o uso de contraste e 54%

e 81% para a CRS.³⁶ Os estudos com a TC revelaram sensibilidade, para identificar nódulos, que variou de 7% a 58%^{15,16,27-35,37-39} e para a identificar metástases hepáticas ficou entre 19% e 88%.^{28,30,35} Recentemente estudos com a técnica "multi slice" revelaram sensibilidade superior. Em um estudo a sensibilidade para detectar os insulinomas foi de 94%⁴⁰ e em 23 TUNES, Rappeport e col.⁴¹ encontraram sensibilidade de 84.2%.

Estudos com a RM não mostraram resultados melhores comparados aos obtidos com o US e TC na identificação dos TUNE. A sensibilidade desse exame variou entre 15% e 85%, nos diversos estudos publicados^{16,29,31-33,37,38,42} e na identificação de metástases hepáticas a sensibilidade chegou a 71%.³⁰ Thoeni e col.⁴³ e Kaczirek e col.³⁸ em séries diversas, com a RM revelaram a presença dos TUNE em 85% dos pacientes.

Angiografia e cintilografia

Todos os métodos de imagem detectam tumores a partir de um determinado tamanho. Isso acontece também com a angiografia e cintilografia. Pelo fato dos TUNE serem hipervascularizados, a angiografia, pelo menos teoricamente, poderia ser mais eficiente na sua demonstração. Estudos relatam sensibilidade que varia de 27% a 92% e não sugerem vantagens (*ventajas*) sobre outras técnicas de imagem.^{32,44} Por outro lado a arteriografia seletiva e a cateterização venosa trans-hepática, com a injeção de cálcio intra-arterial podem ser mais precisos no diagnóstico dos insulinomas.^{37,44}

A CRS foi utilizada para localizar TUNE em vários estudos. Mostrou-se que para todos os TUNE, exceto os insulinomas, a CRS tem sensibilidade de até 86%, mas pode apresentar resultados falso-positivos em até 12% dos casos.^{29-32,35,41,42,45-47}

Gibril e col.²⁸ em estudo com 80 pacientes compararam os resultados do US, TC, RM, CRS, e angiografia na identificação do gastrinoma e na detecção de metástases. A sensibilidade para identificá-lo foi de 19%, 31%, 30%, 58% e 28%, respectivamente. As taxas de identificação de metástases pelos mesmos métodos foram de 19%, 38%, 45%, 75% e 40%, respectivamente. A combinação de métodos apresentou acurácia global de 75%. Os autores concluíram que a CRS é importante método diagnóstico para identificar metástases hepáticas, modificando a estratégia terapêutica em 47% dos pacientes.⁴⁸ Comparando a CRS a TC, Kumbasar e col.⁴⁹ encontraram sensibilidade semelhante, para ambos os métodos, na detecção dos TUNE e de metástases.

Se para o gastrinoma a CRS é útil, o mesmo não se observa para os insulinomas, que não possuem receptores para a somatostatina em até 40% dos casos, não sendo detectados por

esse exame.^{50,51} Problema clínico relevante para esse tipo de doença é que não existe até o momento um algoritmo estabelecido de abordagem diagnóstica.

Ecoendoscopia

Estudos prospectivos demonstram boa sensibilidade da EE na localização dos insulinomas e gastrinomas intra e extrapancreáticos, mas esse problema ainda não foi totalmente resolvido pela EE. Além disso, o papel da EE-PAAF, para excluir falso-positivos vem sendo analisada.^{19,52-54}

Como os TUNE podem ser diminutos e múltiplos, o US, TC e RM tendem a ser menos confiáveis para sua identificação.⁵⁵ Por essa razão a EE tem se transformado cada vez mais em um procedimento rotineiro no diagnóstico dessa doença (tabela 2).^{56,57}

Rosch e col.⁵⁶ estudaram 37 pacientes com 39 TUNE, com tamanho médio de 1.5 cm (0.5-2.5 cm). Nenhuma lesão foi identificada pelo US e TC. A EE localizou 82% dos tumores. Em 22 a angiografia foi realizada e essa técnica encontrou lesões em 27%. Palazzo e col.²⁷ demonstraram seu desempenho em treze doentes com insulinomas de até 15 mm (79% das lesões) e em 17 com suspeita (*sospecha*) de gastrinoma (figura 4). Todos foram submetidos ao US, EE e TC. A sensibilidade na identificação dos insulinomas para a EE foi de 79%, 7% para o US e de 14% para a TC.

Zimmer e col.²⁹ examinaram com a EE 20 pacientes, 10 com gastrinomas com diâmetro médio de 2.1 cm. Detectaram 79% deles. No mesmo grupo dos pacientes a CRS detectou 86%, e 29% foram detectados pelo US, TC e RM. Os outros 10 pacientes tinham insulinomas com diâmetro médio de 1.5 cm. A EE localizou 93%, enquanto a CRS identificou 14%, a TC 21% e o US e a RM detectaram 7%.

Outro estudo importante em doentes com síndrome de Zollinger–Ellison foi realizado por Cadiot e col.⁵⁸ Eles compararam os resultados da CRS, EE e cirurgia em 21 doentes. A CRS foi a melhor técnica de identificação com taxa de 32%, enquanto que a associação da EE e CRS apresentou taxa de 57%. Os autores concluem que a CRS aumenta a detecção pré-operatória dos gastrinomas localizados na parede duodenal e das metástases em nódulos linfáticos peripancreáticos.

Resultados similares quanto a localização dos insulinomas foi relatado por De Angelis e col.³² Onze casos de insulinoma foram detectados em 12 pacientes pela EE (92%) com uma sensibilidade para os vários tipos de TUNE de 87%. No mesmo grupo de pacientes o US localizou 17%, a TC 30%, a RM 25%, a angiografia 27% e a CRS 15% dos TUNE.

Estudamos retrospectivamente 12 doentes com insulinoma, confirmados pela cirurgia, todos tinham sido submetidos durante o pré-operatório à EE e TC. Nessa série dez tumores eram benignos (83.3%) e dois malignos (16.7%). A sensibilidade global da EE em identificar o local exato da lesão foi de 83.3% comparada com 16.7% da TCH ($p = 0.0017$). Os tumores não detectados pela EE tinham tamanho médio de 0.75 cm. Todos os tumores localizados na cabeça e no corpo do pâncreas foram identificados, enquanto que a EE só conseguiu identificar 50% daqueles localizados na cauda (*cola*).¹⁵

De fato, na série de Shumacher e col.⁵⁹ a localização de diminutos tumores pela EE foi de 83% na região cefálica e de 37% na cauda, semelhante aos nossos resultados, porém apresentou acurácia global de 57%, inferior a nossa, que foi de 83.3%.

Gress e col.⁶⁰ tatuaram (*tiñeron*) com tinta da índia um insulinoma indetectável por outros métodos de imagem. Usaram uma agulha de 22 G. Os cirurgiões (*cirujanos*) que realizaram a

Tabela 2. Técnicas de imagem usadas para a identificação dos TUNE.

Autor (ano)	No. de casos	EE	US	TC	RM	CRS	Angio	Est com Cálcio
Rosch, 1992 ⁵⁶	38	82%	Não viu	Não viu	-	-	27%	-
Palazzo, 1993 ²⁷	30 (17/13)	Gastrinoma: 77.9% Insulinoma: 79%	50% 7%	50% 14%	-	-	-	-
Zimmer, 1994 ⁴²	18	TUNE: 88%	32%	36%	24%	52%	-	-
Gibril 1996 ²⁸	80	Gastrinomas: - Metástase hep.: -	19% 19%	31% 38%	30% 45%	58% 75%	28% 40%	-
Van Eijck 1996 ⁴⁵	48	-	-	-	-	65%	-	-
Zimmer, 1996 ²⁹	20 (10/10)	Gastrinoma: 79% Insulinoma: 93%	29% 7%	29% 21%	29% 7%	86% 14%	-	-
Gibril 1997 ³⁰	80	Gastrinomas: - Metástase hep.: -	9% 42%	48% 62%	-	58% 92%	-	-
Chiti 1998 ³⁵	131	—	TUNE: 36% Metástases: 88%	43% 78%	—	62% 90%	—	—
De Angelis, 1998 ³¹	32	83%	11%	28%	27%	11%	29%	-
De Angelis, 1999 ³²	23	TUNE: 87% Insulinoma: 92%	17%	30%	25%	15%	27%	-
Bansal, 1999 ⁶⁷	36	85%	—	—	—	—	—	-
Anderson, 2000 ⁶⁵	82	Gastrinoma: 100% Insulinoma: 88%	-	-	-	-	44%-	-
Ardengh 2000 ¹⁵	12	Insulinomas: 83.3%	-	16.7% (TCH)	-	-	-	-
Thoeni 2000 ⁴³	28	-	-	-	85%	-	-	-
Brandle, 2001 ⁴⁴	11	Insulinomas: 50%	-	37.5%	12.8%	-	63.6%	-
Guines, 2002 ⁶⁶	10	90%	-	-	-	-	-	-
Fidler 2003 ⁷⁰	30	-	-	Insulinoma 63%	-	-	-	-
Gouya, 2003 ⁴⁰	30	Insulinoma: 93.8%	-	94%	-	-	-	-
Ardengh 2004 ¹⁶	30	Insulinomas: 80.6%	-	33%	40%	-	-	-
Fendrich 2004 ³³	40	Insulinomas: 65%	33%	33%	15%	0%	-	-
Kaczirek 2004 ³⁸	67	Insulinomas: 71%	-	58%	85%	-	65%	-
Hellman 2005 ³⁴	25	MEN I: 100%	75%	40%	-	-	-	-
Nikou 2005 ⁴	11	VIPoma: 36.4%	-	54.5%	54.5%	-	36.4%	-
Saga 2005 ⁴⁶	40	-	-	-	-	80%	-	-
Rappeport 2006 ⁴¹	23	78.5%	-	84.2% (mut slice)	-	57.2%	-	-
Mirallie 2006 ⁴⁷	55 (29/26)	Gastrinoma: 75% Insulinoma: 85%	-	-	-	-	-	-
Thomas-Marques 2006 ⁷¹	51	MEN I: 54.9%	-	-	-	65%	-	-
						47%	-	-

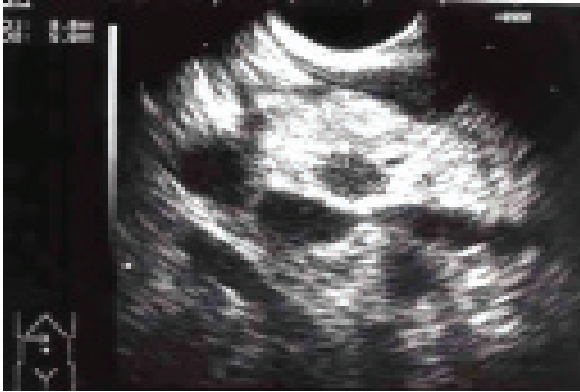


Figura 1. Imagem ecoendoscópica de diminuto (0.8 cm) nódulo localizado no corpo do pâncreas de paciente com suspeita clínica de insulinoma. TC e RM negativas na identificação do insulinoma.

laparotomia 5 horas depois conseguiram reconhecer a tatuagem realizada e a área a ser ressecada.

Ecoendoscopia associada à punção aspirativa com agulha fina (EE-PAAF)

Essa técnica pode fornecer (*brindar*) o diagnóstico histológico da maioria das massas pancreáticas, mesmo se essa massa for tão pequena quanto 5 a 8 mm.⁶¹ Os TUNE compõem uma proporção pequena das lesões focais pancreáticas detectadas pela EE. Em um estudo multicêntrico, comportando um grande número de doentes, somente 5 TUNE (2.5%) foram encontrados de um total de 200 pacientes com lesões pancreáticas de origem desconhecida usando a EE-PAAF.⁶²

Contrariando os achados do estudo anterior, outro estudo multicêntrico com 155 pacientes submetidos à EE-PAAF em tumores menores que 3.0 cm (tamanho médio de 2.1 cm), revelou a presença de 34 TUNE (22%). A sensibilidade da EE-PAAF nesse tipo de lesão foi de 87%.⁶³

Voss e col.⁶⁴ biopsiaram 15 TUNE (15.1%) de um total de 99 pacientes. Não está claro quantos desses tumores eram secretores e quantos eram nTUNE antes da EE, isso prejudica uma avaliação pormenorizada do estudo. O resultado da EE-PAAF para os TUNE foi de 47% e de 81% para os adenocarcinomas.

Arcidiacono e col.⁶⁵ mostrou que a detecção pela EE dos TUNE, aumentou significativamente com a introdução da EE-PAAF em lesões menores que 3.0 cm. Em alguns casos pode ser benéfica a adição da histologia embora os testes bioquímicos mostrem a presença de hormônios. Ao US alguns desses tumores podem assemelhar-se a um nódulo peripancreático e podem se unir ao pâncreas apenas por um pequeno pedículo vascular.^{65,66} Nesses pacientes a EE-PAAF ajuda a elucidar a natureza da lesão. Gines e col.⁶⁶ analisaram retrospectivamente 10 pacientes que se submeteram a EE-PAAF para a obtenção de amostras teciduais. A sensibilidade foi de 90%. Não houve nenhum resultado falso-positivo.

A EE-PAAF é técnica acurada e segura no diagnóstico dos TUNE principalmente no diagnóstico diferencial com nódulos linfáticos peripancreáticos. Nesse contexto Ardengh e col.¹⁹ estudaram 30 pacientes com 33 TUNE através da EE-PAAF e compararam a cirurgia. A EE detectou 97% das lesões (diâmetro médio de 2.0 cm). Nessa série 16 funcionantes, 7 nTUNE, 5 nódulos linfáticos, 1 nódulo inflamatório e uma esplenose intrapancreáticas. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acurácia da EE-PAAF foram de 82.6%, 85.7%, 95%, 60%, e 83.3%, respectivamente. Houve um caso de falso positivo.

A obtenção de material para exame anatomo-patológico pode

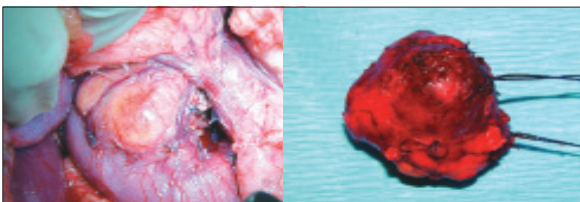


Figura 2. Imagem intra-operatória de abaulamento localizado na porção cefálica do pâncreas (a). Em (b) notamos nódulo sólido de quase 3 cm que foi removido. Histológico revelou nTUNE, confirmando os achados da EE-PAAF.

ser útil em TUNE pequenos, difíceis de identificar durante o pré-operatório. O conhecimento da natureza neuroendócrina pode conduzir a enucleação, técnica cirúrgica melhor que a ressecção extensa da glândula.¹⁹

Experiência pessoal com a EE-PAAF no diagnóstico dos TUNE

De março de 1997 a julho de 2005 selecionamos 53 pacientes. Dezesete tinham suspeita clínica de insulinoma, 8 de gastrinoma, 2 síndrome carcinóide e 2 MEN I. Em 22 os motivos para a realização da EE-PAAF foram: massa a TCH ou RM em 18, aumento do pâncreas 3, colestase 2 e pancreatite aguda sem causa aparente 1. Todos foram submetidos ao US, TCH e 32 (61.5%) a RM antes da EE-PAAF. A cirurgia foi o nosso padrão ouro (*gold standard*).

O diagnóstico final foi de 26 TUNE (20 insulinomas, 5 gastrinomas e 1 somatostatina), 19 nTUNE, 5 nódulos linfáticos, 2 nódulos de pancreatite crônica e 1 caso de esplenose intra-pancreática (falso-positivo da PAAF). Os tumores localizavam-se 22/53 (42%) na cabeça, 16/53 (30%) no corpo e 5/53 (28%) na cauda. O tamanho médio foi de 2.4 cm (0.5-10.3).

Comparando-se os achados clínicos entre os casos de TUNE funcionantes (26) e os nTUNE (19), não houve diferença estatística quanto à idade, sexo, tamanho e localização na cabeça ou cauda do pâncreas. Por outro lado, houve diferença estatística (nTUNE > TUNE) quanto à presença de massa a TCH ou RM para indicar a realização da EE-PAAF e no corpo do pâncreas o encontro de

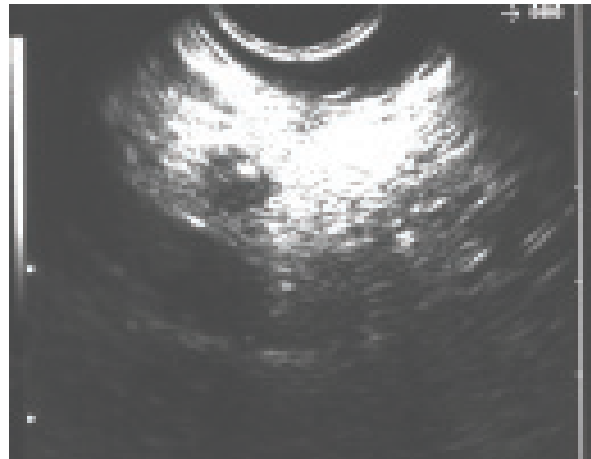


Figura 3. Imagem ecoendoscópica de diminuto nódulo não visualizado pela TC e RM de 0.7 cm no maior eixo. A PAAF fez o diagnóstico de nTUNE.

TUNE foi maior que nos casos dos nTUNE ($p = 0.005$). A PAAF para o diagnóstico etiológico pré-operatório apresentou sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, negativo e acurácia de 95.6%, 87.5%, 97.7%, 77.8 e 94.3%. Esses dados revelam leve tendência ao diagnóstico de um maior número de casos de nTUNE com o auxílio da EE-PAAF e que o tamanho dos nTUNE tende a ser menor (média de 2.5 cm) sem a presença de sintomas causados pelo efeito de massa.

Relação custo-benefício da ecoendoscopia

Como já discutido anteriormente, quando a lesão é encontrada no corpo, cauda ou na periferia da glândula pancreática fica difícil diferenciar de um nódulo linfático. O custo-benefício da EE foi comparado a outros métodos de imagens. Bansal e col.⁶⁷ compararam os resultados de 26 pacientes que se submeteram a EE, com 36 pacientes com TUNE investigados antes da disponibilidade da EE. O grupo da EE reduziu de forma significativa os gastos com a localização pré-operatória desses tumores em relação ao grupo de doentes que não foram submetidos à EE (2 620 US\$ contra 4 846 US\$). O maior contribuinte para esses elevados custos no grupo onde a EE não havia sido realizada foi à angiografia seletiva e os procedimentos vasculares. As principais vantagens da EE são: a segurança do método e a baixa invasão. Além de não ser necessária a hospitalização. A taxa de complicação incluindo os casos onde é realizada a PAAF é baixa.⁶⁴ Um dos principais problemas é que a EE-PAAF é operador de-

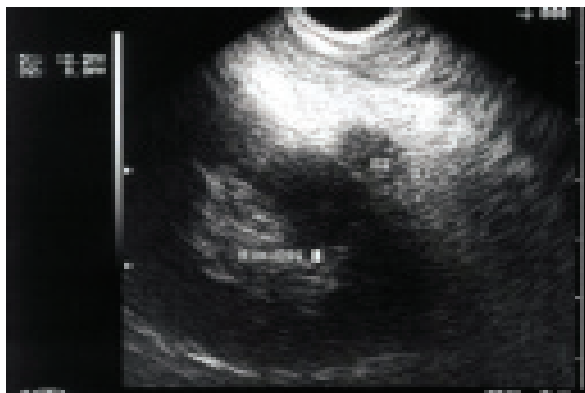


Figura 4. Imagens ecoendoscópicas de gastrinoma intrapancreático de 1.4 X 0.9 cm. Essa lesão encontrava-se no corpo do pâncreas bem junto ao rim esquerdo. Aspecto ecoendoscópico confirmado pela cirurgia.

pendente e que um exame como esse leva em média 15 minutos, mas para que isso ocorra é necessário um aporte de conhecimentos e de treinamento elevados. Pelo fato, da visão endoscópica ser limitada, o transdutor localizado na ponta do aparelho ter de 2 a 3 cm de extensão, tornando o equipamento difícil de ser manobrado, associado à presença de TUNE menores que 2 cm e o exame ser realizado por um médico com média experiência, pode tornar um simples exame de localização de um TUNE, inútil.

Estudos recentes demonstram que a experiência do operador é essencial para obter sensibilidade elevada através da EE-PAAF.^{68,69} Para realçar as possibilidades de sucesso na detecção dessas lesões pode ser necessário decidir-se individualmente para

cada hospital qual a técnica de imagem a ser usada para o diagnóstico pré-operatório em doentes com suspeita de TUNE. Além disso, destaca-se que: o número de operadores com experiência é baixo, os centros de treinamento escassos, mesmo no mundo ocidental e que a curva de aprendizagem é longa exigindo muito esforço dos médicos. Todos esses fatores associados impedem o desenvolvimento da técnica ecoendoscópica.⁶⁹

Conclusão

No manejo dos pacientes com essa doença o US e TC tem sensibilidade limitada para identificar as lesões. A angiografia e a CRS têm sido empregadas (*utilizadas*) como exames de segunda linha durante a investigação por apresentar sucesso variável. O custo e a alta agressividade que esses métodos comportam devem ser considerados no momento da sua indicação. A CRS parece valiosa para identificar gastrinomas e metástases de outros tipos de TUNE, além da vantagem do exame do corpo inteiro e do diagnóstico de doença multifocal. A EE surgiu como método sensível e eficaz para identificar os TUNE, mas o seu uso no caso de nódulos múltiplos ou metástases a distância é limitado. A eficácia da EE-PAAF em determinar um TUNE, metástases loco-regionais ou nódulos linfáticos foi comprovada, bem como a economia que se tem ao lançarmos mão dela (*cuando la utilizamos*). No caso de dúvida o diagnóstico histológico é realizado com relativa tranquilidade, descartando falso-positivos da CRS. Assim sendo, a EE associada à CRS pode ser mais eficaz do que qualquer um desses exames sozinhos.^{28,58}

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siic.com

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

Bibliografía

- Meko JB, Norton JA. Endocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Gen Surg* 186-94, 1994.
- Lozano Salazar RR, Herrera MF, Hernández Ortiz J, Campuzano M. Endocrine tumors of the pancreas. *Rev Gastroenterol Mex* 62(3):212-7, 1997.
- Mullan MH, Gauger PG, Thompson NW. Endocrine tumours of the pancreas: review and recent advances. *ANZ J Surg* 71(8):475-82, 2001.
- Nikou GC, Toubanakis C, Nikolou P, Giannatou E, Safioleas M, Mallas E, et al. VIPomas: an update in diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology* 52(64):1259-65, 2005.
- Zimmer T, Stolzel U, Liehr RM, Bader M, Fett U, Hamm B, et al. Somatostatin receptor scintigraphy and endoscopic ultrasound for the diagnosis of insulinoma and gastrinoma. *Dtsch Med Wochenschr* 120(4):87-93, 1995.
- Madura JA, Cummings OW, Wiebke EA, Broadie TA, Goulet RL, Jr., Howard TJ. Nonfunctioning islet cell tumors of the pancreas: a difficult diagnosis but one worth the effort. *Am Surg* 63(7):573-7; discussion 577-8, 1997.
- Jensen RT, Norton JA. Endocrine neoplasms of the pancreas. In: Yamada T, editor. *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia: JB Lippincott; pp. 2108-46, 2003.
- Warshaw AL, Rattner DW, Fernández del Castillo C, Z'Graggen K. Middle segment pancreatectomy: a novel technique for conserving pancreatic tissue. *Arch Surg* 133(3):327-31, 1998.
- Wiedenmann B, Jensen RT, Mignon M, Modlin CI, Skogseid B, Doherty G, et al. Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: general recommendations by a consensus workshop. *World J Surg* 22(3):309-18, 1998.
- Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 341(9):635-44, 1999.
- Assalia A, Gagner M. Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas. *World J Surg* 28(12):1239-47, 2004.
- Fernández Cruz L, Martínez I, César Borges G, Astudillo E, Orduña D, Halperin I, et al. Laparoscopic surgery in patients with sporadic and multiple insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Gastrointest Surg* 9(3):381-8, 2005.
- Fernández Cruz L, César Borges G. Laparoscopic

- strategies for resection of insulinomas. *J Gastrointest Surg* 10(5):752-60, 2006.
- Phan GQ, Yeo CJ, Hruban RH, Lillemoe KD, Pitt HA, Cameron JL. Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients. *J Gastrointest Surg* 2(5):472-82, 1998.
- Ardengh JC, Rosenbaum P, Ganc AJ, Goldenberg A, Lobo EJ, Malheiros CA, et al. Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT. *Gastrointest Endosc* 51(5):552-5, 2000.
- Ardengh JC, Valiati LH, Geocze S. Identification of insulinomas by endoscopic ultrasonography. *Rev Assoc Med Bras* 50(2):167-71, 2004.
- Ardengh JC, Ferrari A. Tissue diagnosis of pancreatic lesions by endosonography guided fine-needle aspiration. *Hepato-gastroenterology* 45(11):418-21, 1998.
- Kloppel G, Heitz PU. Pancreatic endocrine tumors. *Pathol Res Pract* 183(2):155-68, 1988.
- Ardengh JC, De Paulo GA, Ferrari AP. EUS-guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery. *Gastrointest Endosc* 60(3):378-84, 2004.
- Alexander RA, Jensen RT. Pancreatic endocrine tumors. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer. Principles and practice of oncology*. 6a ed. Philadelphia: J B Lippincott; p. 1788, 2001.
- Wynick D, Williams SJ, Bloom SR. Symptomatic secondary hormone syndromes in patients with established malignant pancreatic endocrine tumors. *N Engl J Med* 319(10):605-7, 1988.
- Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). *Gastroenterology* 112(2):583-90, 1997.
- Mignon M. Natural history of neuroendocrine enteropancreatic tumors. *Digestion* 62 Suppl 1:51-8, 2000.
- Boden G. Glucagonomas and insulinomas. *Gastroenterol Clin North Am* 18(4):831-45, 1989.
- Norton JA, Levin B, Jensen RT. Cancer of the endocrine system. In: T. DVV, Hellman S, Resenberg AS, editors. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott; pp. 1333-1435, 1995.
- Finlayson E, Clark OH. Surgical treatment of insulinomas. *Surg Clin North Am* 84(3):775-85, 2004.
- Palazzo L, Roseau G, Chaussade S, Salmeron M, Gaudric M, Paolaggi JA. Pancreatic endocrine tumors: contribution of ultrasound endoscopy in the diagno-

- sis of localization. *Ann Chir* 47(5):419-24, 1993.
- Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 125(1):26-34, 1996.
- Zimmer T, Stolzel U, Bader M, Koppenhagen K, Hamm B, Buhr H, et al. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut* 39(4):562-8, 1996.
- Gibril F, Jensen RT. Comparative analysis of diagnostic techniques for localization of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med* 70(5-6):509-22, 1997.
- De Angelis C, Repici A, Arena V, Pellicano R, Rizzetto M. Preoperative endoscopic ultrasonography in decision making and management for pancreatic endocrine tumors: a 6-year experience. *Endoscopy* 30 Suppl 1:A182-6, 1998.
- De Angelis C, Carucci P, Repici A, Rizzetto M. Endoscopic ultrasonography for evaluation of pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1. *Br J Surg* 92(12):1508-12, 2005.
- Chiti A, Fanti S, Savelli G, Romeo A, Bellanova B, Rodari M, et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 25(10):1396-403, 1998.
- Rickes S, Unkrodt K, Ocran K, Neye H, Wermke W. Differentiation of neuroendocrine tumors from other pancreatic lesions by echo-enhanced power Doppler sonography and somatostatin receptor scintigraphy. *Pancreas* 26(1):76-81, 2003.
- Kirchoff TD, Merkesdal S, Frericks B, Brabant G, Scheumann G, Galanski M, et al. Intraarterial calcium stimulation (ASVS) for pancreatic insulinoma: comparison of preoperative localization procedures. *Radiologie* 43(4):301-5, 2003.
- Kaczirek K, Ba-Salamah A, Schima W, Niederle B. The importance of preoperative localisation

procedures in organic hyperinsulinism—experience in 67 patients. *Wien Klin Wochenschr* 116(11-12):373-8, 2004.

39. Nikou GC, Lygidakis NJ, Toubanakis C, Pavlatos S, Tseleni-Balafouta S, Giannatou E, et al. Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoids in a series of 101 patients: the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues. *Hepatogastroenterology* 52(63):731-41, 2005.

40. Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, Louvel A, et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR Am J Roentgenol* 181(4):987-92, 2003.

41. Rappeport ED, Hansen CP, Kjaer A, Knigge U. Multidetector computed tomography and neuroendocrine pancreatoduodenal tumors. *Acta Radiol* 47(3):248-56, 2006.

42. Zimmer T, Ziegler K, Bader M, Fett U, Hamm B, Riecken EO, et al. Localisation of neuroendocrine tumours of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 35(4):471-5, 1994.

43. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology* 214(2):483-90, 2000.

44. Brandle M, Pfammatter T, Spinass GA, Lehmann R, Schmid C. Assessment of selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling to localize insulin-secreting tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55(3):357-62, 2001.

45. Van Eijck CH, Lamberts SW, Lemaire LC, Jeekel H, Bosman FT, Reubi JC, et al. The use of somatostatin receptor scintigraphy in the differential diagnosis of pancreatic duct cancers and islet cell tumors. *Ann Surg* 224(2):119-24, 1996.

46. Saga T, Shimatsu A, Koizumi K, Ichikawa T, Yamamoto K, Noguchi S, et al. Morphological imaging in the localization of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors found by somatostatin receptor scintigraphy. *Acta Radiol* 46(3):227-32, 2005.

47. Mirallie E, Pattou F, Malvaux P, Filoche B, Godchaux JM, Maunoury V, et al. Value of endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localization of insulinomas and gastrinomas. Experience of 54 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 26(4):360-6, 2002.

48. Jensen RT, Gibril F, Termanini B. Definition of the role of somatostatin receptor scintigraphy in gastrointestinal neuroendocrine tumor localization. *Yale J Biol Med* 70(5-6):481-500, 1997.

49. Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A, Eng J, Fishman EK, Wahl RL. Imaging of neuroendocrine tumors:

accuracy of helical CT versus SRS. *Abdom Imaging* 29(6):696-702, 2004.

50. Galiber AK, Reading CC, Charboneau JW, Sheedy PF, 2nd, James EM, Gorman B, et al. Localization of pancreatic insulinoma: comparison of pre- and intraoperative US with CT and angiography. *Radiology* 166(2):405-8, 1988.

51. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY, de Jong RJ, Dop FJ, Reubi JC, et al. Somatostatin-receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors. An overview of European results. *Ann NY Acad Sci* 733:416-24, 1994.

52. Collins BT, Saeed ZA. Fine needle aspiration biopsy of pancreatic endocrine neoplasms by endoscopic ultrasonographic guidance. *Acta Cytol* 45(5):905-7, 2001.

53. Jhala D, Eloubeidi M, Chhieng DC, Frost A, Eltoum IA, Roberson JJ, et al. Fine needle aspiration biopsy of the islet cell tumor of pancreas: a comparison between computerized axial tomography and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. *Ann Diagn Pathol* 6(2):106-12, 2002.

54. Stelow EB, Woon C, Pambuccian SE, Thrall M, Stanley MW, Lai R, et al. Fine-needle aspiration cytology of pancreatic somatostatinoma: the importance of immunohistochemistry for the cytologic diagnosis of pancreatic endocrine neoplasms. *Diagn Cytopathol* 33(2):100-5, 2005.

55. Wamsteker EJ, Gauger PG, Thompson NW, Scheiman JM. EUS detection of pancreatic endocrine tumors in asymptomatic patients with type 1 multiple endocrine neoplasia. *Gastrointest Endosc* 58(4):531-5, 2003.

56. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV, Jr., Yasuda K, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 326(26):1721-6, 1992.

57. Palazzo L, Roseau G, Salmeron M. Endoscopic ultrasonography in the preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Endoscopy* 24 Suppl 1:350-3, 1992.

58. Cadiot G, Lebthari R, Sarda L, Bonnaud G, Marmuse JP, Vissuzaine C, et al. Preoperative detection of duodenal gastrinomas and peripancreatic lymph nodes by somatostatin receptor scintigraphy. *Groupe D'etude Du Syndrome De Zollinger-Ellison. Gastroenterology* 111(4):845-54, 1996.

59. Schumacher B, Lubke HJ, Frieling T, Strohmeyer G, Starke AA. Prospective study on the detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 28(3):273-6, 1996.

60. Gress FG, Barawi M, Kim D, Grendell JH. Preoperative localization of a neuroendocrine tumor of the pancreas with EUS-guided fine needle tattooing. *Gastrointest Endosc* 55(4):594-7, 2002.

61. Fritscher-Ravens A, Izbicki JR, Sriram PV, Krause

C, Knoefel WT, Topalidis T, et al. Endosonography-guided, fine-needle aspiration cytology extending the indication for organ-preserving pancreatic surgery. *Am J Gastroenterol* 95(9):2255-60, 2000.

62. Fritscher-Ravens A, Brand L, Knoefel WT, Bobrowski C, Topalidis T, Thonke F, et al. Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for focal pancreatic lesions in patients with normal parenchyma and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 97(11):2768-75, 2002.

63. Arcidiacono PG, Giovannini M, Bergel C, Monges G, Ardengh JC, Guaraldi S, et al. Results of a multicentric study on EUS-FNA of pancreatic tumors of less than 3,0 cm in diameter. *Gastrointest Endosc* 61(5):AB 270, 2005.

64. Voss M, Hammel P, Molas G, Palazzo L, Dancour A, O'Toole D, et al. Value of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 46(2):244-9, 2000.

65. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 95(9):2271-7, 2000.

66. Gines A, Vázquez Sequeiros E, Soria MT, Clain JE, Wiersema MJ. Usefulness of EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in the diagnosis of functioning neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 56(2):291-6, 2002.

67. Bansal R, Tierney W, Carpenter S, Thompson N, Scheiman JM. Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 49(1):19-25, 1999.

68. Harewood GC, Wiersema LM, Halling AC, Keeney GL, Salamao DR, Wiersema MJ. Influence of EUS training and pathology interpretation on accuracy of EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 55(6):669-73, 2002.

69. Mertz H, Gautam S. The learning curve for EUS-guided FNA of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 59(1):33-7, 2004.

70. Fidler JL, Fletcher JG, Reading CC, Andrews JC, Thompson GB, Grant CS, et al. Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 181(3):775-80, 2003.

71. Thomas-Marques L, Murat A, Delemer B, Penforis A, Cardot-Bauters C, Baudin E, et al. Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Gastroenterol* 101(2):266-73, 2006.



Biblioteca Biomédica SIIC

Biblioteca Biomédica (BB) SIIC

Nuevas colecciones del 2006



Biblioteca Biomédica SIIC

Enero

Annals of Clinical and Laboratory Science
Journal of the Formosan Medical Association

Febrero

Anticancer Research
Cancer Genomics & Proteomics
Cardiovascular Research
In Vivo
Journal of Biomedicine and Biotechnology

Marzo

Acta Cytologica
Cellular Oncology
Clinical Hemorheology and Microcirculation

Abril

Acc Cardiosource Review Journal
Clinical and Vaccine Immunology
High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention
Journal of Cell Biology
Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Medicine
Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

Mayo

Acta Oto-Laryngologica
Clinical Autonomic Research

Junio

Immunology Letters
International Journal of Artificial Organs
Journal of Experimental Medicine
Journal of General Physiology
Journal of Sports Medicine and Physical Fitness
Mediators of Inflammation
Pathology Research and Practice

Julio

Autoimmunity
Cleft Palate-Craniofacial Journal
Critical Reviews in Toxicology
Ecotoxicology and Environmental Safety
Environmental Toxicology and Chemistry
European Journal of Ophthalmology
Glia
Inhalation Toxicology
Journal of Medical Physics
Journal of Nephrology
Journal of Vascular Access
Leprosy Review
Neoplasma
Platelets
Sar and Qsar in Environmental Research
Substance Use & Misuse
Toxicology Letters
Toxin Reviews
Visual Neuroscience

Agosto

Sarcoma
Annals of Thoracic Medicine
Food Additives and Contaminants
Gut
Journal of Dermatological Science
Scandinavian Journal of Work, Environment & Health
Scanning

Septiembre

Tobacco Control

Octubre

American Scientist
Journal of Knee Surgery
Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus
Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging
Othopedics
Pediatric Annals
Psychiatric Annals

Noviembre

International Journal of Diabetes in Developing Countries
Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases

Diciembre

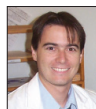
Nuevas publicaciones periódicas estratégicas ingresadas a BB SIIC durante 2006.

Cuándo y cómo tratar la hiponatremia

Hyponatremia: when and how to treat

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente en nuestro medio y, además de asociarse a determinadas enfermedades, puede de por sí producir un daño significativo.»



Entrevista exclusiva a
Juan Pérez Martínez
Nefrólogo, Complejo Hospitalario Universitario
de Albacete, Albacete, España

La hiponatremia es una entidad frecuente tanto en pacientes hospitalizados como en las consultas extrahospitalarias.

Determinadas enfermedades y situaciones se pueden presentar con hiponatremia, por lo que conocer su diagnóstico y tratamiento será necesario en esos casos.

El diagnóstico es sencillo y se debe tener en cuenta una serie de consideraciones a la hora del tratamiento, no siempre necesario. Durante esta entrevista intentaremos resolver una serie de dudas que ayudarán al mejor enfoque de estos enfermos.

SIIC: ¿Cuál es la definición de hiponatremia y en qué enfermedades es más frecuente hallarla?

JPM: La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente en nuestro medio que, además de asociarse a determinadas enfermedades, puede de por sí producir un daño significativo. El concepto de hiponatremia es sencillo, y se define como la presencia de niveles de sodio plasmático por debajo de 135 mmol/l (mEq/l).

Respecto de su relación con otras patologías, la hiponatremia ha sido descrita asociada con múltiples procesos como la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca, diversas hepatopatías, el uso de diuréticos, pérdidas digestivas y depleción de volumen, quemaduras, infecciones, neoplasias, trastornos psiquiátricos, entre otros.

En el ámbito hospitalario, la causa más frecuente de hiponatremia es el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

SIIC: ¿Cuáles son las causas de que sea más común el hallazgo de hiponatremia en mujeres y en adolescentes?

JPM: Realmente los estudios publicados no refieren diferencias en la incidencia de hiponatremia en relación con el sexo. Sí se observa mayor incidencia en pacientes ancianos, debido a la mayor patología concomitante que presentan, y en niños, fundamentalmente en relación con el déficit en los aportes de sodio.

Lo que sí ha sido descrito, aunque las razones no han sido bien establecidas, es que tanto las mujeres como los adolescentes de ambos sexos pueden presentar síntomas más prominentes y un mayor grado de secuelas en los casos de hiponatremia aguda.

SIIC: ¿En qué casos se presenta hiponatremia crónica y cuáles son los de hiponatremia aguda?

JPM: En el momento del diagnóstico de hiponatremia es fundamental considerar si se trata de hiponatremia aguda o crónica, pues de ello dependerán aspectos diagnósticos y terapéuticos. Normalmente la hiponatremia crónica puede cursar de manera asintomática o con sintomatología



inespecífica, por lo que hay que tener un alto índice de sospecha para su diagnóstico y confirmarlo con determinaciones analíticas. En la mayoría de los casos es un hallazgo casual durante el estudio de pacientes. Respecto de la hiponatremia aguda, generalmente es la que observamos en pacientes hospitalizados, que pueden haber recibido soluciones hipotónicas, o que pueden presentar reagudizaciones de enfermedades como la insuficiencia cardíaca o hepatopatías, entre otras. De la forma de presentación del cuadro, agudo o crónico, dependerá la velocidad de restauración del déficit de sodio.

zaciones de enfermedades como la insuficiencia cardíaca o hepatopatías, entre otras. De la forma de presentación del cuadro, agudo o crónico, dependerá la velocidad de restauración del déficit de sodio.

SIIC: ¿Cuál es el tratamiento de la hiponatremia?

JPM: El tratamiento de la hiponatremia requiere conocer una serie de consideraciones, pues de no realizarlo correctamente, se puede generar iatrogenia.

Lo primero sería decidir si es necesario o no su tratamiento, pues una hiponatremia leve, con sodio plasmático mayor de 125 mmol/l y asintomática, normalmente no requiere tratamiento específico, y únicamente con la restricción de aportes de agua libre podría ser suficiente para corregir el cuadro.

Según la situación del enfermo también debemos valorar si el tratamiento va dirigido a la restricción hídrica, como en el SIADH o en la polidipsia primaria, o el aporte de líquidos, como en la hipovolemia. Además, debemos considerar la necesidad o no del uso de diuréticos, por ejemplo en casos de insuficiencia cardíaca.

Como hemos comentado previamente, debemos discriminar si la hiponatremia se produjo de manera aguda o crónica, pues la velocidad de corrección será diferente.

SIIC: ¿Cuál es la velocidad de reposición sódica a administrar según se trate de una hiponatremia crónica o aguda?

JPM: La hiponatremia sintomática debe considerarse como una auténtica urgencia médica. Como regla general, en la hiponatremia aguda, puesto que el cuadro se produjo de manera más rápida, también la velocidad de reposición será más intensa. Tendremos como objetivo la elevación de la natriemia entre 1-2 mmol/l cada hora.

En las hiponatremias crónicas, producidas de manera más larvada, la velocidad será más lenta, intentando elevar la natriemia entre 0.5-1 mmol/l/h. En la mayoría de las ocasiones, los pacientes con hiponatremia crónica pueden alcanzar cifras de natriemia menores y mejor toleradas que en los casos agudos.

Hay fórmulas descritas para reponer la natriemia con soluciones isotónicas o hipertónicas. Así, primero determinaríamos el cambio de natriemia que se conseguiría con 1 litro de suero; posteriormente calculamos el volumen horario que hay que administrar para aumentar el sodio según el ritmo que deseamos.

Esta fórmula nos dará el volumen que debemos infundir a un paciente para corregir la natriemia al ritmo deseado. En cualquier manual de urgencias encontraremos la manera de corregir una hiponatremia de manera correcta, pero debemos conocer las consideraciones que hemos comentado previamente.

SIIC: ¿Cuáles son los parámetros a considerar en el momento de diagnosticar hiponatremia?

JPM: Ante la sospecha de hiponatremia, y una vez confirmada, en la mayoría de los casos será suficiente con una buena anamnesis, descartando fármacos que pueda tomar el paciente y su patolo-

gía concomitante. Una buena exploración física nos ayudará a establecer el volumen extracelular (depleción, edema).

Análiticamente será suficiente con la determinación de iones y osmolaridad, tanto en sangre como en orina, además de pruebas de función renal.

En algunos casos también podrá ser necesaria la determinación de niveles de triglicéridos, proteínas totales, hormonas tiroideas, ácido úrico o cortisol, para excluir otras causas de hiponatremia.

Así, según la velocidad de instauración y de la causa del cuadro, estaremos en disposición de realizar un tratamiento correcto y evitaremos la yatrogenia.

Genética y biología molecular de las variantes de la diabetes mellitus

Molecular biology and genetics of variant forms of diabetes mellitus

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«La clasificación de la diabetes en los dos principales grupos: tipo 1 y tipo 2, generó la expectativa de que todos los pacientes podrían ser asignados a una de esas dos categorías. Hoy está claro que al aplicar variados criterios clasificatorios hay muchos pacientes que no se ajustan a la definición precisa de ninguno de tales grupos.»

Entrevista exclusiva a

Edgardo Poskus

Profesor Regular Titular de la Cátedra de Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Director del Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral Prof. Ricardo A. Margni, Buenos Aires, Argentina

SIIC: ¿Cuáles son las formas intermedias de diabetes?

EP: La clasificación de la diabetes en los dos principales grupos, tipo 1 (DBT1) y tipo 2 (DBT2), en su momento generó la expectativa de que todos los pacientes podrían ser asignados a una de esas dos categorías. Hoy está claro que ésa no es la situación debido a que, al aplicar variados criterios clasificatorios, hay muchos pacientes, sobre todo detectados en edad adulta, que no se ajustan a la definición precisa de ninguno de tales grupos.

Por eso se admite que las formas intermedias de diabetes transcurren dentro de una zona de penumbra entre ambas. La definición de una forma autoinmune latente en los adultos mayores de 35 años (*latent autoimmune diabetes in adults* [LADA]) por parte de Tuomi, Zimmet y col. vino a cubrir justamente esa zona indefinida, donde transcurre un espectro continuo de fenómenos inflamatorios autoinmunes asociados a la agresión de las células beta en un extremo y, en el otro, a una falla secretoria de las mismas células relacionada con trastornos metabólicos. Un tiempo después se propuso una subdivisión en LADA 1 y LADA 2, intentando discriminar las formas más cercanas a los fenotipos y genotipos de DBT1 y DBT2, respectivamente.

Por otro lado, es importante destacar que esa no fue la primera tentativa clasificatoria de formas intermedias, sino que otros autores como Groop, Botazzo y col. ya habían descrito la DBT2 insulino dependiente asociada a marcadores séricos de autoinmunidad (tipo 2-IR). También otros autores



como Kobayashi habían propuesto otra nomenclatura, como la de *slowly progressive insulin dependent diabetes mellitus* (SPIDDM), la cual no imponía un límite inferior de edad. Tampoco faltaron nombres transitorios tales como diabetes tipo 1/tipo 2 y diabetes tipo 1.5 (o 1½). Si bien la anarquía en la nomenclatura no se dispó totalmente, la designación más aceptada pasó

a ser la de LADA. Sin embargo, la introducción de esa forma intermedia no dejó conforme a todos y se llegó incluso a debatir si la designación LADA correspondía efectivamente a una entidad etiopatogénica diferente (Gale).

El criterio más racional tal vez sea el propuesto por Palmer y Hirsch, quienes desestiman las discrepancias en la nomenclatura y priorizan la determinación de las bases etiopatogénicas. En ese sentido se admite que la presencia de marcadores circulantes es uno de los elementos de apoyo diagnóstico para las formas de diabetes asociadas a autoinmunidad, junto con ciertos análisis genéticos, cuando corresponden.

De ese modo se acepta que la naturaleza poligénica y multifactorial que condiciona tanto la DBT1 como la DBT2 produce un espectro continuo de expresiones patológicas mixtas. Dentro de ese panorama queda claro que otras formas de diabetes bien definidas por su carácter de monogénicas, como ciertos MODY (*maturity onset diabetes in youngs*), pueden ser en principio confundidas con otros fenotipos, pero finalmente su naturaleza se infiere a partir de los análisis genéticos y bioquímicos correspondientes.

SIIC: ¿Cuál es la importancia de establecer la temprana existencia del fenómeno autoinmune asociado?

EP: La DBT1 «clásica», insulino dependiente estricta y de aparición típica en edades infanto-juveniles, en la mayoría de los casos no requiere la determinación de los marcadores séricos de autoinmunidad. La situación en los individuos diabéticos detectados en edad adulta es diferente. Como ya se definió, el tipo LADA tiene características similares a la DBT1, como la autoagresión dependiente de células T hacia las células beta de los islotes pancreáticos (insulinitis), los autoanticuerpos específicos circulantes (marcadores), la asociación a ciertas formas polimórficas de genes del sistema HLA y la necesidad del tratamiento con insulina, aunque ésta última con marcadas diferencias en cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad. Los marcadores más prevalentes en DBT1 son los denominados GADA, IA-2A e IAA/PAA, según los autoantígenos implicados: ácido glutámico descarboxilasa de 65 kDa, proteína tirosina fosfatasa asociada a insulinoma (A-2), insulina y su precursor proinsulina, respectivamente.

Por otro lado, los pacientes adultos con DBT2 que presentan marcadores requieren insulino terapia más tempranamente que los que no presentan autoanticuerpos. El marcador GADA se encuentra en el 75% de los pacientes con DBT2 que son insulino deficientes, de acuerdo con la determinación de péptido C luego del estímulo con glucagón, y sólo en el 10% de aquellos que no presentan insulino deficiencia.

Los pacientes con DBT1 presentan un mayor número, y en general con mayor nivel, de autoanticuerpos circulantes, lo cual es producto de una mayor autoagresión del sistema inmune celular sobre las célula beta. Este fenómeno, denominado *spreading* o expansión de la respuesta inmune, se produce hacia otros epitopes (determinantes antigénicos) de las mismas moléculas inicialmente implicadas (*spreading* intramolecular) o hacia otras moléculas diferentes de la misma célula beta (*spreading* intermolecular). Por ello se interpreta que la positividad para varios marcadores a la vez representa un estadio más avanzado y agresivo del proceso autoinmune, lo cual se condice con un mayor valor predictivo positivo.

En los LADA el marcador predominante es el GADA, lo que sugiere una menor agresividad del sistema inmune por la presencia de ese solo marcador y además los niveles generalmente son más bajos. Eso coincide con una necesidad de insulino terapia más demorada respecto de la DBT1. Por otra parte, la presencia de IA-2A parece asociarse con un fenotipo de comienzo agudo e insulino dependencia temprana.

Otra característica es que, a diferencia del paciente con DBT1 que no tiene resistencia a la insulina, el paciente LADA puede o no tenerla. Eso ocurre en forma similar a los casos de DBT2, pero en el LADA en general existe una mayor alteración en la secreción de insulina. Por ello, junto con los datos clínicos y los análisis bioquímicos convencionales, la determinación de marcadores constituye una parte esencial del algoritmo diagnóstico, lo cual a su vez tiene consecuencias en la elección del tipo de intervención terapéutica.

SIIC: ¿A qué variantes genéticas hereditarias se asocia la DBT1?

EP: La DBT1 es una enfermedad heterogénea causada por la interacción de factores genéticos y ambientales, en la cual se demostró una forma de herencia de tipo poligénica. De todas maneras, las bases etiopatogénicas de la enfermedad incluyen claramente el componente autoinmune y desde el punto de vista hereditario existe una reconocida asociación con genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA en los humanos). En este sistema se halla entonces el factor genético más importante para la susceptibilidad hacia la diabetes autoinmune, la que comprende a su vez la DBT1 como el modelo mejor estudiado.

En gemelos univitelinos la tasa de concordancia del 40%-50% se interpretó inicialmente como debida a la asociación de factores genéticos predisponentes, junto con factores am-

biales desencadenantes, aunque estos últimos no estaban completamente esclarecidos. Luego se determinó que las infecciones virales son tal vez el desencadenante más importante. Finalmente, el conocimiento sobre la recombinación aleatoria de los genes que codifican para los receptores T y para los receptores B y anticuerpos perfeccionó la explicación sobre la discordancia en los gemelos, pues se supo que el repertorio de esas moléculas involucradas en la autotolerancia o en la agresión difiere en ambos individuos.

Si bien los genes del HLA están entre los factores genéticos más fuertes que determinan susceptibilidad hacia la DBT1, está bien establecido que esta predisposición es necesaria pero no suficiente. En familias con varios individuos afectados de DBT1 se analizaron varios polimorfismos distribuidos en el genoma, relacionándose algunas de las regiones polimórficas con la enfermedad. Entre los locus polimórficos se asoció la región VNTR (*variable number of tandem repeats*). Esta región se halla vecina al extremo 5' del gen de la insulina y constituye uno de los locus polimórficos que con mayor frecuencia produce susceptibilidad para la DBT1. También se estableció algún grado de participación en el origen de la enfermedad por parte de ciertos alelos del gen codificante para la proteína denominada CTLA-4. Esta proteína desempeña un papel importante en la regulación de las respuestas autoinmunes debido a su participación como depresora de las señales coestimuladoras.

Además de esos genes, varios otros de importancia menor participan en el complejo mosaico de la susceptibilidad hacia la DBT1. Hoy se sabe que el grado de participación de todos ellos difiere según se trate de pacientes diabéticos infanto-juveniles o LADA, condicionando con ello la edad del inicio y tal vez la velocidad de evolución desde la etapa prodrómica hasta la expresión clínica de la enfermedad. Si bien estas diferencias podrían justificar en el futuro la genotipificación diferencial de los pacientes, al presente suele incluirse únicamente la determinación de alelos HLA DQB1 (principalmente para detectar el genotipo más asociado a DBT1, denominado *0302/*0201).

SIIC: ¿Qué trabajos fueron llevados a cabo por el grupo de trabajo que usted integra?

EP: Las líneas de investigación y desarrollo vinculadas a diabetes mellitus se iniciaron de nuestra parte en 1982 en el CENEXA (Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada, Universidad Nacional de La Plata, CONICET, Argentina) tras la invitación de su director, el Dr. Gagliardino, para desarrollar un trabajo por entonces de frontera. Se trataba de incorporar a ese centro la metodología de los trazadores radiactivos homogéneos (mono ¹²⁵I-insulina A14), aptos para la detección sensible del marcador IAA, dentro del espectro de la autoinmunidad humoral asociada a la DBT1.

Esa actividad derivó en la creación de nuevas variantes metodológicas para la prospección prodrómica de la autoinmunidad hacia el páncreas endocrino, produciendo varias publicaciones originales. Una de ellas se consagró a la comparación del método radiométrico (RBA) con el inmunoenzimático (ELISA) en la determinación del marcador IAA y de los anticuerpos IA inducidos por la terapia insulínica.

La respuesta inmune humoral examinada a través de otros marcadores permitió luego sentar algunas bases etiopatogénicas y asociaciones genéticas en la DBT1 y en los pacientes adultos con componente autoinmune. En particular, el trabajo ejecutado en colaboración con otros grupos científicos y publicado en el número 35 de Diabetología en 1992 fue pionero en la descripción de la agresión inmune celular, del perfil humoral (presencia de IAA) y en la asociación a ciertos serotipos HLA, en la DBT2 con falla secundaria a los hipoglucemiantes orales.

Otro de los trabajos del grupo en el área inmunológica básica relacionada con la diabetes mellitus caracterizó los perfiles diferenciales para los marcadores de la respuesta inmune humoral específica hacia las células beta pancreáticas y sus productos en pacientes diabéticos preclasificados según sus características clínicas y bioquímicas. En efecto, se determinó en un

mismo estudio que los pacientes con DBT1, los LADA, los que tienen DBT2 insulino dependiente y no insulino dependiente, mostraban diferente prevalencia cualitativa y cuantitativa de los marcadores, lo cual a su vez permitió emitir diferentes recomendaciones de uso para la técnica radiométrica combinada (detección de los marcadores GADA e IA-2/ICA512A en una misma prueba).

En el aspecto epidemiológico se realizaron estudios preliminares de prospección de los marcadores inmunológicos humorales y de los alelos HLA DQB que confieren susceptibilidad genética para la DBT1.

Se trabajó con una muestra de la población argentina, incluyendo individuos pediátricos debutantes y, como grupo de riesgo, a sus familiares en primer grado.

La etapa de la biología molecular en nuestro grupo se inició con la transfección de células CHO para lograr la hiperexpresión de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD65), implicada como autoantígeno en la diabetes.

La determinación del marcador GADA se llevó a cabo por primera vez con la GAD65 expresada *ex profeso* en el contexto celular eucariota y por técnicas de inmunofluorescencia indirecta.

Luego se intentó la biosíntesis de GAD65 con alto rendimiento para permitir la caracterización bioquímica y su posterior manipulación inmunológica, por lo cual se partió de sistemas procariontes.

En la literatura especializada a nivel internacional existía consenso sobre la imposibilidad de obtener esa macromolécula proteica en estado nativo y soluble por esa vía, ya que parecía inevitable la formación de cuerpos de inclusión (agregados insolubles sin actividad biológica).

Nuestro grupo, en asociación con el grupo del Laboratorio de Expresión y Plegamiento de Proteínas de la Universidad Nacional de Quilmes, después de probar distintas vías alternativas, logró preparar una construcción genética mediante la cual se expresó la GAD65 como una proteína de fusión con tiorredoxina (Trx) en *Escherichia coli*.

La quimera, denominada Trx-GAD65, con plena actividad enzimática e inmunológica, constituyó un inmunobiológico recombinante con valor biotecnológico. Posteriormente se obtuvo otra variante de la GAD (GAD 58 KDa o delta-GAD) a través de manipulaciones de ingeniería genética y se probó su desempeño en el método radiométrico para determinar GADA en pacientes diabéticos o en otros con enfermedad tiroidea autoinmune.

Otro desarrollo de un método original para medir el marcador GADA, eficiente y no dependiente de componentes radiactivos, se basó precisamente en el antígeno recombinante Trx-GAD antes descrito y en métodos inmunoenzimáticos alternativos implementados en nuestro laboratorio.

Ultimamente se publicaron otros trabajos que describen la determinación radiométrica del marcador anti-proinsulina/insulina, la determinación conjunta de GADA y PAA y la determinación inmunoenzimática rutinaria de GADA.

Esta última metodología es la que se incorporó como método sistemático de *screening* para la detección de pacientes LADA, entre los servicios analíticos especializados que nuestro instituto brinda a la comunidad.

Entre las contribuciones científico-tecnológicas aplicadas al autoantígeno IA-2 se hallan dos trabajos, uno referido al dominio intracelular y otro al dominio extracelular.

SIIC: ¿Cuál es el futuro en materia de marcadores biológicos para el diagnóstico de diabetes mellitus?

EP: Tal vez la meta más ambiciosa en materia de marcadores biológicos para el diagnóstico de la diabetes asociada a

autoinmunidad sea la ponderación directa de la agresión celular. Actualmente los métodos disponibles no pueden determinar con suficiente precocidad, practicidad y precisión esa parte de la respuesta autoinmune específica.

El infiltrado celular durante la insulinitis, los fenómenos inflamatorios locales y otros eventos asociados a la pérdida de la tolerancia son de difícil demostración fuera del ámbito experimental y aún no pueden reemplazar las técnicas que determinan los marcadores como expresión humoral e indirecta de la agresión a las células beta. No obstante, se vislumbra un interesante panorama en el área analítica especializada, ya que se están produciendo refinamientos en la caracterización de los marcadores, una mejor descripción de los perfiles asociados a las distintas variantes de diabetes autoinmune, subespecificidades referidas a los epitopes involucrados dentro de ciertos autoantígenos (por ejemplo GAD) y nuevas contribuciones para tornar más accesibles y económicas las metodologías rutinarias.

En este sentido es donde se espera el establecimiento de algoritmos analíticos consensuados (uno de ellos ya en etapa de prueba), de modo de orientar al médico con pruebas de apoyo diagnóstico. Con ello se cubre no sólo la determinación de marcadores, sino que se brinda un modelo integrador con pruebas funcionales para estimación de la reserva pancreática de insulina y con determinaciones del patrón genético para la estimación de la susceptibilidad de los pacientes hacia la autoinmunidad específica.

SIIC: Desearíamos conocer su opinión acerca del estudio multicéntrico en curso

EP: Como ya se mencionó, en la DBT1 infante-juvenil existen relativamente pocos casos con incertidumbre diagnóstica y entonces la insulino terapia resulta la única alternativa terapéutica, sin otro apoyo del laboratorio de inmunología o de genética. En el caso de los diabéticos adultos es más frecuente la aparición de casos con asignación dudosa de tipo, o directamente con incertidumbre diagnóstica.

En cambio, si se aplica un algoritmo analítico adecuado, una vez establecido el diagnóstico de LADA, el tratamiento puede ser instituido de acuerdo con el control metabólico y la reserva insulínica, con el objetivo de preservar la masa de células beta y por lo tanto la secreción de la propia hormona. Con tal fin, en la actualidad se dispone de suficiente información como para suponer que no es adecuado el tratamiento convencional con sulfonilureas para esos pacientes. En cambio, la terapia insulínica y las glitazonas parecen constituir los recursos terapéuticos más convenientes. Asimismo, en los pacientes con diagnóstico de LADA y signos de resistencia a la insulina, o con síndrome metabólico, la utilización de metformina puede ser lo más conveniente.

Es indudable que se requieren más trabajos de investigación clínica con mayor número de pacientes y con mayor tiempo de seguimiento para establecer el tratamiento más adecuado. En ese sentido en nuestro ámbito se ha establecido el programa Autoinmunidad en el Diabético Adulto (ADA) ejecutado con el aval de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) y apoyado financieramente mediante dos subsidios de la UBA, el cual desde la primera fase en curso encara la prospección de marcadores y la genotipificación HLA para detectar los casos de diabetes en adultos asociados con autoinmunidad.

Se aguarda que las conclusiones de ese estudio multicéntrico lleven a recomendaciones de consenso, o al menos a modelos terapéuticos de guía. Hasta entonces, la clínica y el criterio médico individual, con el apoyo de los análisis inmunogenéticos disponibles, determinarán las medidas terapéuticas a seguir en cada caso.

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 julio de 2007, en las páginas de 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.




Un modelo para el estudio de la carcinogénesis mamaria y diabetes conjuntas



Rosa María Bergoc, Columnista Experta de SIIC
 Institución: Laboratorio de Radioisótopos Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

El objetivo del presente trabajo fue desarrollar un modelo de tumor mamario en ratas hembra Sprague-Dawley diabéticas a fin de contar con un modelo *in vivo* para estudiar la carcinogénesis mamaria cuando un cuadro diabético está instalado. La diabetes insulinoindependiente fue provocada mediante administración subcutánea de estreptozotocina; los tumores mamaros se indujeron por inyección intraperitoneal de tres dosis del carcinógeno N-nitroso-N-metilurea. Los parámetros tumorales, comparados con los obtenidos en animales no diabéticos mostraron: mayor período de latencia (110.0 ± 6.5 vs. 80.3 ± 2.5 días), menor número de tumores por animal (2.3 ± 0.9 vs. 5.6 ± 1.2) y menor volumen tumoral final (2.1 ± 0.6 vs. 35 ± 8.6 cm³). Los tumores desarrollados en animales diabéticos mostraron un predominio de patrones benignos, en tanto que los producidos en ratas no diabéticas mostraron en todos los casos características malignas. Estos resultados se correlacionaron con un nivel plasmático más bajo de IGF-I total (ng/ml) (562 ± 53 vs. $1\ 149 \pm 108$) durante la fase de promoción de la carcinogénesis mamaria (día 80 de vida). Postulamos que bajos niveles circulantes de IGF-I total durante la fase de promoción de la carcinogénesis tienen un importante papel en el retraso del desarrollo tumoral mamario y favorecen las lesiones mamaras benignas.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/153/251.htm
 Extensión aproximada: 7 páginas



Relación entre el sistema de las quininas y las enfermedades cardiovasculares



Jagdish N. Sharma, Columnista Experto de SIIC
 Institución: Department of Applied Therapeutics, Faculty of Pharmacy, Health Sciences Centre, Kuwait University, Safat, Kuwait

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de muerte en todo el mundo. En Kuwait, los fallecimientos relacionados con enfermedades cardiovasculares pueden llegar al 40%. De este modo, será la mayor carga para el sistema de salud del siglo XXI. La hipertensión y la diabetes son los dos factores de riesgo mayores en la producción de hipertrofia cardíaca, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas e infarto de miocardio. Los componentes del sistema caliceína-quinina (quininógenos plasmáticos y urinarios, caliceínas, quininas y quininas) regulan la presión arterial (PA) y los niveles de glucosa sanguínea mediante estimulación de la vasodilatación, efectos natriuréticos y metabolismo de la glucosa. Esos componentes se localizan en el tejido cardíaco, riñón y células musculares lisas. El sistema quinina se encuentra deprimido anormalmente en varios modelos animales experimentales de hipertensión y diabetes que podrían ser responsables de la aparición de complicaciones cardíacas. Se ha señalado que el hallar un compuesto con actividad renal similar a la caliceína puede ser útil al propósito de excretar el exceso de sodio por el riñón en el tratamiento de la hipertensión. También se demostró que los ratones transgénicos que sobreexpresan caliceína por el tejido renal eran hipotensos y que la administración de aprotinina, un inhibidor de la caliceína tisular, restaura la PA de los ratones transgénicos. Esos hallazgos realzaron el papel

de la caliceína tisular en la regulación de la PA. Se ha propuesto que el gen de la caliceína tisular entregado en varios modelos de hipertensión ejerce protección, como reducción de la PA aumentada, atenuación de la hipertrofia cardíaca, inhibición de la estenosis y del daño renal. Esto puede indicar la posibilidad de este tratamiento con gen de caliceína para trastronos cardiovasculares. Varios informes indican que la excreción urinaria de caliceína está disminuida en la hipertensión esencial en humanos y en modelos de hipertensión experimental. De este modo, la reducción de la caliceína urinaria puede reflejar una deficiencia en el sistema vasodilatador endógeno caliceína/quinina que contribuye a la patogénesis de la hipertensión. Diversos estudios previos realizados en los EE.UU. demostraron que la excreción urinaria de caliceína está disminuida en miembros familiares con riesgo de hipertensión hereditaria (esencial) y que la caliceína urinaria es uno de los mayores marcadores genéticos asociados con historia familiar de hipertensión. También se informó la existencia de unión genética entre el *locus* de la caliceína y la presión sanguínea, en ratas. Algunos estudios sugirieron que la excreción urinaria disminuida de caliceína se asocia con sensibilidad de la presión sanguínea a la sal. La excreción de caliceína también está disminuida en afroamericanos y la deficiencia del sistema renal vasodilatador de caliceína-quinina puede explicar muchas de las características singulares de la hipertensión y de las enfermedades cardíacas en algunas personas de raza negra.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/153/252.htm
 Extensión aproximada: 12 páginas




Aplicabilidad de la traqueostomía percutánea. Técnica y resultados



Iván Doménech Juan, Columnista Experto de SIIC
 Institución: Hospital Universitario Bellvitge, Barcelona, España

La traqueostomía percutánea (TP) es una excelente alternativa a la traqueostomía quirúrgica; aunque es reconocida su viabilidad, siguen en tela de juicio su aplicación y los factores limitantes. **Objetivo:** Analizar la técnica y determinar las complicaciones surgidas, así como los posibles factores cervicales y generales condicionantes. **Material y métodos:** Realizamos un estudio prospectivo de 114 enfermos en los que se requirió la realización de TP. **Resultados:** El tiempo intraoperatorio para las 114 TP fue una media de 8.01 ± 5.62 minutos. En el 86.8% de los casos no hubo complicación alguna. Se registraron 9 casos de hemorragia intraoperatoria, 4 de hemorragia posoperatoria, 1 de enfisema subcutáneo y un cuadro vagal. No se encontró relación estadística entre las complicaciones surgidas y los condicionantes anatómicos estudiados. **Conclusiones:** La TP es una buena alternativa a la traqueotomía quirúrgica, fácil, segura, rápida y eficaz.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/153/253.htm
 Extensión aproximada: 4 páginas



Nueva terapia inmune oncológica

Tsukasa Seya, Columnista Experto de SIIC
 Institución: Department of Microbiology and Immunology, Hokkaido University Medical School, Sapporo, Japón

En este artículo describimos una inmunoterapia para el cáncer que utiliza el activador de las células dendríticas denominado

esqueleto de la pared celular del BCG (BCG-CWS) y el activador de las células NK, espirulina. En las células dendríticas, el blanco para el BCG-CWS está constituido por los receptores tipo Toll 2 y 4 que inducen a los linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos de tumor a eliminar la población tumoral con aumento de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Por el contrario, la espirulina actúa directamente sobre las células NK para remover la población tumoral con expresión baja del CMH.

 **Artículo completo:** www.sic.info/saludiciencia/153/254.htm
Extensión aproximada: 4 páginas



UC DAVIS SCHOOL OF MEDICINE

El tratamiento óptimo de la hipercalciuria en niños aún debe definirse



Lavjay Butani, Columnista Experto de SIIC
Institución: University of California Davis Medical Center, Sacramento, EE.UU.

La hipercalciuria idiopática (HI), definida como la excreción elevada de calcio urinario en el contexto de una normocalcemia, es bastante habitual en la población pediátrica general. En estudios transversales se sugirió una asociación causal entre la HI y la hematuria, la nefrolitiasis y, más recientemente, la osteopenia. Se presentaron varias hipótesis para explicar los mecanismos que causan la elevación de la excreción urinaria de calcio. El propósito del presente artículo es efectuar una revisión acerca de la epidemiología, características clínicas, complicaciones, métodos diagnósticos disponibles y tratamiento de la HI en los niños.


 **Artículo completo:** www.sic.info/saludiciencia/153/255.htm
Extensión aproximada: 12 páginas

El extracto de petasita podría ser útil para aliviar el asma y la rinitis alérgica



Andreas Schapowal, Columnista Experto de SIIC
Institución: Allergy Clinic, Landquart, Suiza

La rinitis alérgica afecta hasta un 16% de la población en países industrializados, con una prevalencia en aumento; origina importante malestar y compromete la vida laboral y social. Tres estudios prospectivos, aleatorizados, a doble ciego y controlados, con extracto de hoja de petasita Ze 339 en 641 pacientes con rinitis alérgica intermitente mostraron su seguridad y eficacia: superioridad respecto del placebo y ausencia de inferioridad en comparación con 10 mg de cetirizina y 180 mg de fexofenadina por día. En un estudio abierto de vigilancia poscomercialización se incluyeron 580 pacientes. Los síntomas –rinorrea, estornudos, congestión nasal, prurito de ojos y nariz e irritación cutánea– se evaluaron en una escala visual analógica que mostró una mejoría clínica y estadísticamente significativa en el 90% de los casos, en el transcurso de 2 semanas de tratamiento. Los estudios previos con Ze 339 mostraron un bloqueo relacionado con la dosis en la síntesis de leucotrienos mediada por la 5-lipooxigenasa y el calcio intracelular. En un modelo murino de inflamación de la vía aérea se analizaron otros efectos del Ze 339 en dosis de 10, 30 y 100 mg por vía intranasal, administrados antes de la provocación con el antígeno. La aplicación de 100 µg de Ze 339 inhibió la hiperreactividad de la vía aérea y el reclutamiento de eosinófilos. La producción de IL-4, IL-5 y RANTES se redujo significativamente. Los estudios histológicos revelaron una disminución de la inflamación pulmonar y de la producción de moco. Estos hallazgos motivarán la realización, en el futuro, de trabajos en asma en seres humanos.

 **Artículo completo:** www.sic.info/saludiciencia/153/256.htm
Extensión aproximada: 8 páginas



La infección por el virus de la hepatitis C en el embarazo



Ashok Kumar, Columnista Experto de SIIC
Institución: Lok Nayak Hospital, Nueva Delhi, India

La infección causada por el virus de la hepatitis C (VHC) frecuentemente es asintomática. No obstante, puede provocar morbilidad y mortalidad a largo plazo debido a la aparición de hepatitis crónica activa, cirrosis, carcinoma hepatocelular e insuficiencia hepática. Se informó que la prevalencia de seropositividad contra el VHC entre las mujeres embarazadas es del 1% al 5% y que la variación internacional es baja. Además, se halló una prevalencia más elevada entre las usuarias de drogas intravenosas. Los factores de riesgo de la infección se conocen adecuadamente y el modo más eficiente de transmisión es la exposición percutánea directa. La transmisión vertical puede suceder, especialmente en las madres con una viremia elevada y dosajes positivos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Ante la falta de recursos, el antecedente de procedimientos quirúrgicos puede ser el factor más importante para la transmisión del VHC. No se observaron efectos adversos sobre los resultados del embarazo en términos de edad gestacional, puntaje de Apgar y peso al nacer en comparación con los controles. Tampoco se considera que el embarazo ocasione un empeoramiento de la enfermedad hepática en las mujeres portadoras del VHC. De acuerdo con los datos actualmente disponibles, la detección sistemática prenatal de rutina del VHC no debería llevarse a cabo. Tampoco se recomienda la cesárea ni evitar la lactancia materna para prevenir la transmisión del VHC de las madres infectadas a sus hijos.


 **Artículo completo:** www.sic.info/saludiciencia/153/257.htm
Extensión aproximada: 12 páginas

El alendronato conserva la densidad mineral ósea en las mujeres diabéticas de edad avanzada



Tadasu Ikeda, Columnista Experto de SIIC
Institución: School of Health Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japón

Antecedentes: Examinamos los cambios tempranos de marcadores bioquímicos del recambio óseo y la densidad mineral ósea (DMO) en un ensayo clínico acerca del agente antirresortivo alendronato en mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2. **Materiales y métodos:** Trece mujeres posmenopáusicas, con diabetes mellitus tipo 2 (edad promedio: 69.7 ± 8.8 años; duración de la diabetes: 13.3 ± 3.9 años) recibieron alendronato sódico (5 mg/día) durante 36 meses. Se midieron productos urinarios del telopéptido N del colágeno tipo 1 (NTx), un marcador bioquímico, y la DMO radial como indicadores del recambio óseo, estos parámetros fueron comparados en un grupo de 13 sujetos controles, apareados según la edad, quienes no recibieron tratamiento con alendronato. **Resultados:** Luego de 36 meses, la DMO presentó disminución significativa del 5% (p < 0.05) en los controles. En cambio, el NTx urinario descendió notablemente y la DMO radial se conservó en las mujeres tratadas con el alendronato. **Conclusión:** Estos resultados sugieren que el alendronato limita la disminución de la DMO radial y puede tener trascendencia clínica para el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2 que presentan baja densidad ósea.

 **Artículo completo:** www.sic.info/saludiciencia/153/258.htm
Extensión aproximada: 6 páginas

Elevada prevalencia de incontinencia urinaria en mayores de 64 años en España



José María Díos Diz, Columnista Experto de SIIC
 Institución: SERGAS (Servicio Galego de Saúde), Santiago de Compostela, España

Objetivos: Encontrar la prevalencia de la incontinencia urinaria en España, en la población general mayor de 64 años, dato que no existe en la actualidad. Es por ello que creemos necesario cuantificar el problema. Además daremos datos de tipo social. **Métodos:** Estudio descriptivo, basado en una encuesta realizada personalmente por 21 médicos, a cada una de las personas de la muestra. El tamaño muestral se calculó con el programa Epidat. Los puntos de muestreo se obtuvieron por un proceso aleatorio proporcional a su población y posteriormente estratificado en: urbano (= 50 000 habitantes) y rural (< 50 000 habitantes). Se realizaron 2 125

encuestas en 21 núcleos rurales y 12 urbanos de Andalucía, Aragón, Canarias, Castilla-La Mancha, Castilla-León, Cataluña, Galicia, Madrid, País Vasco y Valencia (2004-2005). En cada punto se extrajo al azar (de 5 en 5) el número predeterminado de personas, a las cuales se les explicó la finalidad del estudio y se les pidió por escrito su conformidad. Se les envió una carta personal y luego se contactó por teléfono con la persona a entrevistar. Una vez elaboradas, las encuestas se integraron en una base de datos y se procedió a su análisis estadístico. **Resultados:** La prevalencia de la IU en España, en mayores de 64 años, en el período 2004-2005, es de 33.7%. **Conclusiones:** La incontinencia urinaria es un importante problema de salud ya que lo padece 1 de cada 3 españoles mayores de 64 años, afecta a casi el doble de mujeres que de hombres.



Artículo completo: www.sic.info/saludiciencia/153/259.htm
 Extensión aproximada: 4 páginas



Biblioteca Biomédica SIIC

Nuevas colecciones del 2006



Enero

Annals of Clinical and Laboratory Science
 Journal of the Formosan Medical Association

Febrero

Anticancer Research
 Cancer Genomics & Proteomics
 Cardiovascular Research
 In Vivo
 Journal of Biomedicine and Biotechnology

Marzo

Acta Cytologica
 Cellular Oncology
 Clinical Hemorheology and Microcirculation

Abril

Acc Cardiosource Review Journal
 Clinical and Vaccine Immunology
 High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention
 Journal of Cell Biology
 Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Medicine
 Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

Mayo

Acta Oto-Laryngologica
 Clinical Autonomic Research
 Immunology Letters
 International Journal of Artificial Organs
 Journal of Experimental Medicine
 Journal of General Physiology
 Journal of Sports Medicine and Physical Fitness
 Mediators of Inflammation
 Pathology Research and Practice

Junio

Autoimmunity
 Cleft Palate-Craniofacial Journal
 Critical Reviews in Toxicology
 Ecotoxicology and Environmental Safety
 Environmental Toxicology and Chemistry
 European Journal of Ophthalmology
 Glia
 Inhalation Toxicology
 Journal of Medical Physics
 Journal of Nephrology
 Journal of Vascular Access
 Leprosy Review
 Neoplasma
 Platelets
 Sar and Qsar in Environmental Research
 Substance Use & Misuse
 Toxicology Letters
 Toxin Reviews
 Visual Neuroscience

Julio

Sarcoma

Agosto

Annals of Thoracic Medicine
 Food Additives and Contaminants
 Gut
 Journal of Dermatological Science
 Scandinavian Journal of Work, Environment & Health
 Scanning

Octubre

Tobacco Control

Noviembre

American Scientist
 Journal of Knee Surgery
 Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus
 Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging
 Othopedics
 Pediatric Annals
 Psychiatric Annals

Diciembre

International Journal of Diabetes in Developing Countries
 Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases

Nuevas publicaciones periódicas estratégicas ingresadas a BB SIIC durante 2006.

Estudios descriptos por sus mismos autores editados en revistas biomédicas clasificadas por SIIC Data Bases.

Las páginas de siicsalud de la sección Crónicas de autores 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, citas en Medline y SIIC Data Bases, palabras clave, etc.

Microlitiasis alveolar pulmonar y embarazo de término

Flavio Augusto Luisi

Instituto de Oncología Pediátrica, Departamento de Pediatría, UNIFESP, San Pablo, Brasil



Luisi describe su artículo editado en *São Paulo Medical Journal* 124(2):61-65, Mar 2006
La colección en papel de *São Paulo Medical Journal* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 1998.
Indizada en Medline, Lilacs (Bireme), Scielo y SIIC Data Bases.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselehtm.php

San Pablo, Brasil (especial para SIIC)

La microlitiasis alveolar pulmonar (MIM 265100) es una rara enfermedad, caracterizada por el depósito de concreciones cálcicas en el interior del alvéolo pulmonar. La primera descripción necropsica de esta enfermedad fue realizada por Friedreich en 1856. Schildknecht, en 1932, describió las lesiones radiológicas,¹ pero fue Ludwig Pühr quien le dio nombre en 1933.² La enfermedad es de baja prevalencia y posiblemente comienza en la niñez o incluso al nacimiento, aunque suele diagnosticarse entre los treinta y cuarenta años luego de una larga etapa asintomática.³⁻⁵ Parece ser igualmente frecuente en hombres como en mujeres y no presenta predilección racial,⁴ aunque algunos autores señalaron que la población turca parecería tener una incidencia mayor que la esperada.^{6,7}

La etiología y etiopatogenia de la enfermedad son desconocidas, aunque parecen existir dos formas de presentación. Una, asociada a predisposición familiar,^{5,8} y por ende de etiología genética, y otra, esporádica, generalmente asociada a estenosis de la válvula mitral secundaria a fiebre reumática.⁹ Yesner notó que en los casos de familiaridad el depósito de calcio de las microlitiasis es esférico y laminado concéntricamente, mientras que en los casos asociados a estenosis mitral el depósito es irregular y si bien es laminado no es concéntrico.¹¹ No ha sido posible demostrar la presencia de gérmenes, hongos o levaduras, reacción inflamatoria, alteraciones en el metabolismo cálcico ni endocrino, ni factores ambientales en las lesiones. Existe un período de latencia importante en el inicio de los síntomas y es característica la discordancia entre los importantes hallazgos radiográficos y la escasa sintomatología, por lo que la mayoría de sus diagnósticos se realiza en radiografías de tórax de control.¹² La tos crónica y rebelde al tratamiento es el síntoma más frecuente.¹³ Al principio es rara la hemoptisis y la expectoración, y al pasar a la cronicidad se va desarrollando una insuficiencia respiratoria de tipo restrictivo. Finalmente se presentan complicaciones como enfisema, neumotórax espontáneo, insuficiencia pulmonar, *cor pulmonale* y muerte.¹² En etapas terminales se puede observar anorexia, caquexia, y disnea.¹⁴

Las imágenes radiológicas son bastante características, aunque suelen ser evidentes en los estadios tardíos de la enfermedad.¹ Se observa una imagen típica en «tormenta de arena» determinada por una diseminación nodulillar y miliar generalizada. Estas imágenes nodulillares son de gran dureza u opacidad radiológica y su densidad es mayor en las bases pulmonares seguramente por ser mayor la densidad alveolar en ese nivel. Los lavados bronquiales pueden mostrar depósitos cálcicos,¹⁸ pero la confirmación diagnóstica es por el estudio de tejido pulmonar por anatomía patológica. Las muestras de tejido pueden obtenerse por biopsia de pulmón transbronquial o a cielo abierto. En la microscopia se observan imágenes de microlitiasis en la mayoría de los alvéolos, caracterizadas por depósitos cálcicos concéntricos (en cebolla) de diferente tamaño, variando entre 0.2 y 3 mm. Están constituidos fundamentalmente por fosfato y carbonato cálcico, y se destaca la ausencia de células. Las necropsias muestran que los cambios se limitan al parénquima pulmonar, aunque se publicó un caso de MAP y depósitos calcáreos en las vesículas seminales,¹⁹ y otro de asociación con urolitiasis y coleditiasis.²⁰ El diagnóstico puede ser confuso, pueden plantearse diagnósticos diferenciales con siembra miliar tuberculosa calcificada, focos curados de histoplasmosis, hemosiderosis pulmonar idiopática, xantomatosis, metástasis tumorales, sarcoidosis y neumoconiois. No se conoce terapéutica para esta enfermedad, en los casos terminales se plantea el trasplante cardiopulmonar.

Caso clínico

Una mujer de raza blanca y 36 años, secundigesta, bicesareada con recién nacidos sanos con evolución normal hasta la fecha. Última gestación en

1994. Antecedentes familiares de asma y personales de fiebre reumática en la niñez, sin antecedentes ambientales que destacar. En el año previo adelgazó progresivamente 20 kg, lo que se vinculó con anorexia. En los últimos tres meses presentó tos persistente y disnea de esfuerzo progresiva CF-I que se hace CF-III sin síndrome toxiinfeccioso ni mediastinal. Consultó en hospital general por exacerbación aguda de su disnea habitual. Una radiografía de tórax demostró infiltrado intersticial generalizado, neumotórax pequeño en vértice derecho y neumotórax izquierdo parcial incompleto. El planteo diagnóstico inicial fue neumopatía atípica y se comenzó tratamiento antibiótico con claritromicina y ceftriaxona y drenaje aspirativo, sin mejoría. La movilización determinó desaturación, por lo que requirió CPAP y luego oxigenoterapia con máscara de flujo libre (MFL) permanente. La paraclínica descartó tuberculosis e infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Se administró prednisona en forma empírica dada la insuficiencia respiratoria severa. En la evolución ésta se exacerbó por agravamiento del neumotórax y posteriormente presentó empiema. La fibrobroncoscopia fue normal. La tomografía axial computarizada (TAC) de tórax descartó derrame pleural, lesiones parenquimatosas y adenopatías. La biopsia de pulmón demostró cuerpos basófilos esferoideos con laminaciones concéntricas de tamaño variable, intraalveolares, estableciéndose el diagnóstico de MAP.

En la evolución se logra la resolución del proceso infeccioso y del neumotórax, con mejoría de la disnea. Se plantea a la paciente la posibilidad de trasplante pulmonar y se da de alta el 24 de julio con oxigenoterapia permanente. Todo el cuadro relatado transcurrió en forma concomitante con las etapas tempranas de un embarazo intrauterino que había pasado inadvertido por la paciente y el personal médico. El 15 de noviembre consulta por primera vez en el embarazo en el hospital Pereira Rossell, cursando 34 semanas de amenorrea confiable, acorde con la ecografía del ingreso. En ese momento estaba muy adelgazada, con disnea por mínimo esfuerzo y requería oxigenoterapia permanente con MFL. En la evaluación de laboratorio se destaca hemograma de 24.4% y hemoglobina 7.7 g/dl. Se diagnosticó anemia ferropénica que se trató con transfusión sanguínea, hierro parenteral y ácido fólico oral. El cultivo de orina fue positivo para estreptococo beta hemolítico que se trató con ampicilina. Las otras rutinas del embarazo fueron normales. El control fetal se realizó mediante curva de movimientos fetales diaria (que se mantuvo normal), cardiotocograma basal cada 72 horas (permanentemente reactivo), ecografía obstétrica cada 15 días (crecimiento fetal armónico, en percentilo 5; líquido amniótico de volumen normal) y eco-Doppler fetoplacentario semanal (aumento de resistencias umbilicales, sin vasodilatación cerebral). A las 38 semanas de amenorrea se realizó cesárea de coordinación con anestesia raquídea.

La recién nacida fue vigorosa (Apgar 9/10), de 2 600 g, con gasometría arterial de cordón normal. Los dos primeros meses del puerperio evolucionaron aceptablemente, para luego ir deteriorándose paulatinamente su función respiratoria. Se realiza espirometría que muestra alteración, restrictiva severa (gasometría arterial: pH 7.40, PO₂ 45 mm Hg, PCO₂ 37 mm Hg, HCO₃ 23 mEq/l, sat 81%). A los cuatro meses de puerperio instala nuevo neumotórax, neumopatía por *Pseudomonas aeruginosa*, rápidamente evoluciona a sepsis y fallece el 22 de abril.

Discusión y conclusiones

Con respecto a las relaciones mutuas entre embarazo y MAP en estadio tardío, concluimos: en el caso que presentamos, creemos que el embarazo no tuvo repercusiones negativas sobre la evolución de la MAP. Las complicaciones vistas en nuestra paciente (neumotórax y empiema) suelen verse en los estadios tardíos de esta enfermedad, por lo que no pensamos que hayan sido alentados por el embarazo. Llamativamente se observó una cierta mejoría subjetiva de la paciente con respecto a su disnea, constatada por espirometría y gasometría arterial. Planteamos la hipótesis de que el aumento de las necesidades de calcio durante el embarazo haya sido satisfecho por el calcio depositado en los pulmones de la paciente. Este efecto quelante de calcio podría haber afectado favorablemente la evolución de la MAP al mejorar la «compliance» pulmonar, lo que se tradujo en una mejoría de la disnea de la paciente. Fue una preocupación del equipo de salud en la evolución del embarazo la repercusión que podría tener el crecimiento uterino en el funcionamiento respiratorio de la paciente. Afortunadamente el tamaño uterino no provocó exacerbación de la disnea

ni parece haber sido lo suficientemente importante como para comprometer el transporte de gases. Durante el embarazo no se constató hipoxemia ni hiperglobulia y la saturometría fue normal. Seguramente el tamaño del feto colaboró en que el crecimiento uterino no haya sido importante, de tal forma que el embarazo pudo llegar a las 38 semanas de amenorrea. El crecimiento y la salud fetal no parecen haber sido afectados por la MAP. Si bien su crecimiento se llevó a cabo dentro de los límites de los percentiles inferiores, es posible que ello se vinculara con el cuadro infeccioso del comienzo del embarazo, la bacteriuria asintomática, el estado nutricional de la paciente, el estrés emocional con que se vivió el embarazo y la anemia. No deben olvidarse tampoco los posibles efectos producidos en el embrión por fármacos, procesos infecciosos bacterianos y radiación ionizante que coincidieron con el período de embriogénesis. La anestesia raquídea parece ser una opción adecuada ante la necesidad de terminación del embarazo

por medio de una cesárea. Las modificaciones homeostáticas de las primeras etapas del puerperio fueron toleradas aceptablemente por la paciente. Si bien se describen dos formas de presentación de la MAP (aislada y familiar), nuestro caso nos confunde. Pese a presentarse bajo una modalidad aislada, la imagen microscópica de depósito cálcico de las microlitiasis del pulmón es esférica y laminada concéntrica, como fue descrita en los casos de familiaridad. Estas conclusiones no deben ser entendidas como generalizables a cualquier coincidencia de MAP y embarazo. Se necesitaría la observación de un mayor número de casos y estudios específicos para confirmarlas. Se contactó a cuatro hermanos de la paciente, se les tomó radiografías de tórax y ninguno de ellos presentó imágenes compatibles con MAP. Tres hijos de estos hermanos presentan crecimiento y desarrollo normales y sus radiografías tampoco mostraron imágenes compatibles con MAP. Los hijos de la paciente se encuentran libres de la enfermedad en el momento actual.

Resultados del control de la cápsula endoscópica por personal de enfermería

Juan Manuel Herrerías Gutiérrez

Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España



Herrerías Gutiérrez describe su artículo editado en *Digestive and Liver Disease* 38(8):603-604, Ago 2006
La colección en papel de *Digestive and Liver Disease* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.
Indizada en Biosis Previews, Cancerlit, Current Contents Search, Embase, Inside Conferences, Medline, **SIIC Data Bases**, Scopus, Social SciSearch, Toxfile.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselechtm.php

Sevilla, España (especial para SIIC)

La cápsula endoscópica es una técnica diagnóstica por imagen no invasiva que permite visualizar la mucosa de tubo digestivo hasta el intestino delgado en su totalidad. Está demostrada su eficacia en el diagnóstico de la hemorragia digestiva de origen oscuro, así como en la enfermedad de Crohn, entre otras dolencias. Su principal limitación es que no permite tomar muestras de biopsia. Recientemente varios autores sugirieron que la

interpretación de las imágenes obtenidas por la cápsula endoscópica puede ser realizada por personal de enfermería experimentado y que el endoscopista sólo debe revisar las imágenes patológicas o dudosas así indicadas por el primer explorador.

Con esta estrategia se pretende reducir el gasto en personal sanitario. Para que esto sea posible, proponen que la primera visualización sea realizada por personal de enfermería con amplia experiencia en endoscopia convencional. Los trabajos publicados en este sentido reflejan que la coincidencia entre enfermeros y endoscopistas oscila entre 93% y 96%; excepto la serie de Fernández-Urrión, que alcanza el 86%. Sólo el trabajo de Niv-Niv incluyó un estudio sobre costo-beneficio. En él se estima que la intervención del personal de enfermería reduce un 20% el costo de esta exploración.

Pensamos que un hecho a tener en cuenta es la responsabilidad legal de la interpretación de una prueba diagnóstica. Aunque la primera visualización la realice otra persona, la responsabilidad última de un error diagnóstico recae en el endoscopista. Por ello la mayoría de los endoscopistas realizan el informe endoscópico para así asumir la responsabilidad que conlleva y, por otra parte, los pacientes así lo prefieren aunque ello suponga un costo adicional.

Hallazgos histopatológicos inusuales en la histoplasmosis pulmonar

Liseloth Garrido Mata

Complejo Hospitalario «José Ignacio Baldó», Caracas, Venezuela



Garrido Mata describe su artículo editado en *Pathology Research and Practice* 202(5):373-378, 2006
La colección en papel de *Pathology Research and Practice* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006.
Indizada en Biosis, Cab Abstracts, Chemical Abstracts, Current Advances in Cancer Research, Current Advances in Cell and Developmental Biology, Current Contents (Life Sciences, Clinical Medicine), Embase/Excerpta Medica, Elsevier Biobase/Current Advances in Biological Sciences, Medical Documentation Service, Research Alert, Scisearch, **SIIC Data Bases**, Science Citation Index, Scopus.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselechtm.php

Caracas, Venezuela (especial para SIIC)

Los hallazgos histopatológicos de histoplasmosis son polimorfos; el clínico debe tener presente la enfermedad en sus diagnósticos diferenciales. Se presentan cuatro casos de histoplasmosis pulmonar, en los cuales el diagnóstico histopatológico se confundió con otras entidades: proteinosis alveolar, alveolitis difusa diseminada, granulomatosis broncocéntrica y patrón miliar tuberculoso. La histoplasmosis es una micosis profunda de distribución mundial producida por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum*, la infección se adquiere por vía inhalatoria y afecta principalmente a personas inmunocomprometidas y en los extremos de la vida. En la mayoría de los casos la presentación es subclínica, los síntomas pueden presentarse en un

amplio espectro, desde una simple infección respiratoria leve (parecida a la gripe), hasta una forma diseminada, que afecta los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado y la médula ósea. En su forma pulmonar, se puede observar radiológicamente un infiltrado pulmonar intersticial difuso retículo-nodular. La forma pulmonar crónica se presenta generalmente en pacientes con neumopatías de larga data de tipo enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica. Se puede confundir clínicamente con la tuberculosis.

Desde el punto de vista histopatológico, los hallazgos varían según la forma de presentación de la enfermedad, en las formas agudas y diseminadas la levadura se encuentra en el interior de los fagolisosomas de los macrófagos alveolares, por lo tanto es intracelular; en las formas crónicas el hallazgo fundamental es el granuloma epitelioide con necrosis o sin ella. En los pacientes con sida, en general no se forman granulomas o no están bien conformados y se pueden encontrar levaduras intracelulares o sueltas en pequeños focos de necrosis supurativa o de licuefacción, por lo cual es imperativa la realización de coloraciones especiales para descartar esta enfermedad.

Existen ciertas patologías pulmonares inmunológicas de tipo infeccioso y no infeccioso, las cuales presentan patrones histopatológicos determinados. Las infecciosas pueden ser producidas por hongos como *Histoplasma capsulatum*; las no infecciosas se pueden complicar con sobreinfección por este hongo, el diagnóstico exacto es importante para establecer el tratamiento adecuado.

Entre los patrones histopatológicos que se pueden observar en la histoplasmosis pulmonar podemos citar: granulomas con necrosis caseosa, sugestivos de tuberculosis; granulomas epitelioides (sin necrosis) sugestivos de sarcoidosis; angilitis granulomatosa del pulmón (de Wegener, granulomatosis broncocéntrica, granulomatosis tipo sarcoide; proteinosis

alveolar pulmonar (PAP); daño alveolar difuso agudo (DAD); pneumoconiosis por polvos mixtos. En todos estos patrones histopatológicos el patólogo siempre debe pensar en la histoplasmosis pulmonar y en su protocolo de trabajo, utilizar técnicas de apoyo, como cultivo de tejidos y coloraciones especiales para descartar micobacterias y hongos. Existen otros métodos más costosos como la inmunohistoquímica, la reacción en cadena de la polimerasa y la microscopía electrónica. En las formas crónicas de la enfermedad la visualización de las levaduras no es fácil porque son muy escasas, por lo tanto se debe ser muy paciente y dedicar tiempo a la revisión utilizando aumentos mayores.

En el presente estudio se estudiaron cuatro pacientes del Complejo Hospitalario Dr. José Ignacio Baldó, Caracas, Venezuela, tres de ellos adultos con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), a los que se les practicó biopsia quirúrgica, y un cuarto paciente, un lactante de tres meses de edad, con diagnóstico clínico de tuberculosis, el cual falleció. Al practicarse la autopsia, se tomaron muestras de pulmón, las cuales se procesaron con coloraciones de rutina y se practicaron coloraciones especiales de Ziehl-Nielsen, Grocott (GMS) y ácido periódico de Schiff. Dos muestras fueron procesadas para estudio ultraestructural y en tres casos se realizó cultivo.

Paciente N° 1: varón de 42 años, proveniente del área rural, con fuertes hábitos tabáquicos y alcohólicos, presentó un síndrome febril prolongado, con disnea y pérdida de peso, con un patrón radiológico retículo-nodular difuso. En la biopsia pulmonar se observó un patrón en parche peribronquiolar caracterizado por una reacción granulomatosa con extensa necrosis de tipo colicuvativo, infiltrado linfoplasmocitario de la arteria pulmonar adyacente sin necrosis. En el Grocott se observaron levaduras ovoides de 2 a 4 µm de diámetro, con una sola gemación. Al realizar el cultivo se confirmó el crecimiento de *Histoplasma capsulatum*. En los cortes finos de ultraestructura se apreciaron las levaduras en el interior de las fagolisosomas, en los macrófagos alveolares.

El paciente N° 2, una mujer de 70 años, ama de casa, del área urbana, con diagnóstico de artritis reumatoidea tratada con sales de oro, presentó un síndrome febril de un mes de evolución con disnea, pérdida de peso y patrón intersticial difuso en la radiología, el estudio de la biopsia reveló un patrón

de DAD, el hongo se identificó con el Grocott y la microscopía electrónica; el cultivo resultó negativo.

Paciente N° 3: hombre de 25 años, técnico de computación, proveniente de la zona urbana, quien se presentó con fiebre, tos y disnea de un mes de evolución, con diagnóstico radiológico de EPID, en la biopsia se encontró un material lipoproteínico positivo para PAS, con presencia de levaduras de 2 a 4 µm de diámetro en el citoplasma de los macrófagos alveolares sugestivos de *Histoplasma capsulatum*. El diagnóstico histopatológico fue de PAP asociada a histoplasmosis.

Caso N° 4: lactante masculino de tres meses de edad, de la zona urbana, de bajo nivel socioeconómico, se presenta con fiebre, disnea e ictericia de un mes de evolución, al cual se le diagnosticó clínicamente tuberculosis. Falleció durante su hospitalización y en la autopsia se halló histoplasmosis diseminada, confirmada por cultivo. El diagnóstico de tuberculosis no fue comprobado. Los ejemplos mencionados anteriormente demuestran que la histoplasmosis es una micosis profunda que puede confundirse con enfermedades pulmonares intersticiales infecciosas y no infecciosas. Myers y Katzenstein enfatizan que la destrucción granulomatosa de los bronquiolos sugiere etiología infecciosa y que deben investigarse siempre micobacterias y hongos, aun cuando esté presente una vasculitis. Lo mismo sucede con el patrón de DAD y en el PAP, sobre todo en pacientes de países en desarrollo como el nuestro y con más razón en los provenientes de áreas endémicas de micosis profundas. Cuando se hace el diagnóstico de enfermedad granulomatosa con necrosis caseosa, siempre se deben hacer coloraciones especiales y cultivar, sin olvidar que la muestra para cultivo debe ser tomada en condiciones de asepsia y no transportarla en soluciones, ya que se pueden desarrollar hongos del medio ambiente e impedir el crecimiento de otros como *Histoplasma capsulatum*.

Los hallazgos histopatológicos de histoplasmosis son polimorfos, el clínico y el patológico deben tener presente esta enfermedad en sus diferentes formas. Debe realizarse el diagnóstico micológico, así como la investigación de micobacterias. El estudio histopatológico siempre debe incluir las coloraciones especiales para hongos y micobacterias, además de practicar estudios de histoquímica. En caso necesario, utilizar otros métodos diagnósticos como la PCR, la inmunohistoquímica y la microscopía electrónica.

Tipos circulantes de rotavirus humano del grupo A: implicación en estrategias de vacunación

Alicia Sánchez Fauquier

Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, España



Sánchez Fauquier describe su artículo editado en *Journal of Clinical Microbiology* 42(4):1609-1613, Abr 2004

La edición en papel de *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2004.

Indizada en Agrícola, Chemical Abstracts, Current Contents, Index Medicus, Embase, Microbiology Abstracts, Science Citation Index y *SIIC Data Bases*.



www.siicalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicalud.com/lmr/ppselehtml.php

Madrid, España (especial para SIIC)

Los rotavirus constituyen actualmente la causa más frecuente de diarrea infantil, aunque se han descrito episodios en todos los grupos etarios. En nuestro medio, los rotavirus son la causa del 20% al 46% de las gastroenteritis en niños menores de 2 años y son causa de un elevado porcentaje de ingresos hospitalarios. Mucho más alarmantes son los datos de los países en desarrollo, donde los rotavirus suponen una causa muy importante de mortalidad infantil, principalmente por la intensa deshidratación que provocan.

La obtención de una vacuna eficaz contra rotavirus constituye hoy un objetivo destacado de la OMS, ya que anualmente podría evitar más de 18 millones de episodios de diarrea grave y alrededor de 1 millón de fallecimientos. El conocimiento epidemiológico de los principales serotipos/genotipos circulantes y la comprensión de los mecanismos inmunológicos en la infección son obligados en la política de prevención de esta enfermedad.

Básicamente, las partículas de rotavirus están compuestas por una cubierta externa, una cápside interna y un núcleo central que contiene el ARNbc viral. Las diferencias antigénicas en la proteína mayoritaria de la cápside interna (VP6) permitieron caracterizar diversos serogrupos distintos de rotavirus; el grupo A es el que incluye la gran mayoría de los rotavirus que

infectan al hombre. El papel de esta proteína en la infectividad viral y en el desarrollo de inmunidad protectora, a pesar de ser el polipéptido estructural altamente antigénico, está en discusión.

Las proteínas de la cubierta externa (VP7 y VP4) determinan la clasificación de rotavirus en los serotipos/genotipos «G» y «P», respectivamente. En la actualidad, dentro del grupo A de rotavirus, se determinaron 14 genotipos G y 20 genotipos P distintos. La demostración de que estas proteínas son fundamentales en la infectividad del virus motivó durante los últimos años la realización de numerosos ensayos para identificar los serotipos/genotipos predominantes en diferentes áreas geográficas. Así, este tipo de estudios se realizan en los cinco continentes, lo cual permite observar que, a pesar de que determinados serotipos son más comúnmente encontrados, se detectan importantes variaciones en la distribución de los tipos antigénicos circulantes entre diferentes poblaciones y períodos de tiempo.

Actualmente se considera que el origen de una inmunidad efectiva contra rotavirus se debería basar en la formación de anticuerpos intestinales y séricos contra los serotipos más frecuentes.

Todavía no está claro si la inmunidad adquirida tras una infección natural es predominantemente homotípica (solamente contra el serotipo infectante) o si la infección causada por un serotipo concreto confiere inmunidad cruzada contra otros serotipos (inmunidad heterotípica). Los estudios de campo realizados con diferentes vacunas antirrotavirus sugieren que una inmunoprofilaxis eficaz deberá incluir, *a priori*, la mayoría de los serotipos/genotipos circulantes más comunes.

La caracterización de los tipos antigénicos cobra así importancia, pues sólo de su conocimiento se podrá comprender cuál es el papel de la respuesta inmune específica anti-VP7 y anti-VP4 en la protección contra la infección sintomática por rotavirus. Nuestro objetivo fue estudiar la epidemiología molecular de rotavirus causantes de diarrea aguda en niños españoles y caracterizar los serotipos o genotipos G y P circulantes durante un período de cuatro años. La ausencia de estudios anteriores de esta naturaleza en nuestro medio y la relevancia de los resultados, ante el gran interés sobre el desarrollo de una vacuna, motivaron este estudio.

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.

Lipoproteínosis alveolar: eficacia tras el segundo ciclo de tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos



Francisco Javier González Barcala

Servicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

Introducción

La lipoproteínosis alveolar (LPA) es una enfermedad pulmonar difusa poco frecuente, caracterizada por la acumulación anormal de material similar al surfactante en los alvéolos, con positividad para la tinción con ácido periódico de Schiff, descrita por primera vez hacia la mitad del siglo pasado.¹ Su incidencia anual se estima en 0.36 casos por millón de habitantes y su prevalencia en 3.70 casos por millón de habitantes.²

El curso clínico es muy variable, varía desde la resolución espontánea hasta el fallo respiratorio severo,³ con una supervivencia a los 5 años superior al 80%.⁴ La enfermedad puede ser congénita, secundaria o adquirida. La forma congénita (2% de los casos) se transmite con herencia autosómica recesiva.⁵ Las formas secundarias (menos del 10% de los casos) pueden producirse por malignidad hematopoyética, deficiencia inmune, intolerancia a proteínas lisinúricas, silicosis aguda o a otros síndromes por inhalación.⁴ La forma más frecuente, con más del 90% de los casos, es la adquirida o idiopática.^{2,4} La mayoría de los afectados son varones, fumadores en el 72% de los casos, y con una mediana de edad de presentación de 39 años.³

El diagnóstico definitivo en el momento actual requiere la realización de biopsia pulmonar para demostrar los hallazgos histológicos característicos.^{2,4} Parece prometedor el estudio de autoanticuerpos séricos contra el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) como herramienta diagnóstica, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 91%.⁶ El tratamiento de elección sigue siendo el lavado pulmonar completo (LPC) para retirar del pulmón el material lipoproteínico acumulado, que es efectivo en más del 84% de los casos.^{2,4} La mediana de duración del beneficio clínico de esta técnica es de 15 meses;^{2,4} asociado además con una mejoría en la supervivencia a 5 años, que es del 94% en pacientes tratados con lavado pulmonar, frente al 85% en los que no se les realizó este tratamiento.⁴ En los últimos años ha ganado protagonismo el tratamiento con GM-CSF, con una tasa global de respuesta en los casos publicados del 52%.⁴ En un trabajo reciente la mejoría sintomática, fisiológica y radiológica alcanza al 75% de los pacientes, aunque sólo incluye 4 individuos.⁷

Caso clínico

Presentamos la evolución de una paciente de 35 años de edad, cuya sospecha diagnóstica se estableció de forma incidental en el curso de un estudio preoperatorio por otra causa.⁸ La forma de presentación de la enfermedad y el proceso diagnóstico han sido descritos previamente.^{8,9} Inicialmente fue tratada con LPC y posteriormente con GM-CSF.^{8,9} En este caso consideramos que estamos ante una forma idiopática de la enfermedad, pues dados los antecedentes de la paciente, parecen razonablemente descartadas las posibilidades de una forma congénita o secundaria.^{8,9}

En marzo de 2000 se alcanza el diagnóstico definitivo mediante biopsia pulmonar por videotoroscopia. Al presentar deterioro clínico, gasométrico, funcional y radiológico (tabla 1, figuras 1 y 2), se realiza tratamiento con LPC en julio de 2001 y en febrero de 2002.⁸ Tras cada uno de los lavados pulmonares se observa una mejoría transitoria tanto clínicamente como en las exploraciones complementarias. Dada la escasa respuesta a esta terapéutica, en marzo de 2002 se inicia tratamiento con GM-CSF, con buena respuesta inicial.⁹ Tras 14 meses de estabilidad clínica, gasométrica, radiológica y de función respiratoria, la paciente presenta nuevamente deterioro de su situación, con incremento de la disnea, mayor extensión de la afección radiológica, empeoramiento del intercambio de gases y la función pulmonar (tabla 1; figura 3). Ante esta situación se decide administrar una nueva pauta de GM-CSF subcutáneo, con una dosis diaria de 7.5 μ g/kg, durante 12 semanas. Para la evaluación de posibles efectos secundarios se realizaron controles de leucocitos cada 3 días durante las dos primeras semanas de tratamiento, y luego

semanalmente hasta el final del ciclo. La función hepática y renal se analizó al inicio de la administración del fármaco, a los 3 días de iniciado y luego semanalmente. No presentó ninguna complicación que requiriera suspender el tratamiento, el pico máximo de leucocitos en sangre periférica fue de 41.7×10^9 y el de eosinófilos del 40%. La respuesta al tratamiento se evaluó clínicamente, así como mediante estudios de gasometría arterial, exploración funcional respiratoria y TAC-AR. La mejoría clínica fue significativa a partir de la primera semana de tratamiento y las exploraciones complementarias confirmaron el beneficio de esta opción terapéutica. Desde entonces, 2 años y 3 meses después, permanece asintomática, la gasometría arterial está dentro de la normalidad, en la exploración funcional se observa una discreta afección de mesoflujos y en la TAC-AR mínimas áreas de afección pulmonar en LSI y LID (tabla 1; figura 4).

En los estudios microbiológicos, únicamente en una ocasión se identificó crecimiento significativo de *Candida albicans*, que evolucionó favorablemente con tratamiento antifúngico.

Discusión

Aunque el pronóstico general de la LPA es bueno, un subgrupo de pacientes puede evolucionar de forma desfavorable y morir. El fallecimiento directamente relacionado con la LPA se produce fundamentalmente por insuficiencia respiratoria (72%) o por infección no controlada (18%).⁴ El deterioro del intercambio de gases se explica fácilmente por la ocupación del espacio alveolar con material lipoproteínico, con la consiguiente alteración de la relación ventilación/perfusión y el incremento del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno.^{2,4} La mayor susceptibilidad a las infecciones está relacionada con el deterioro del sistema inmune por la alteración de las células mononucleares,⁴ así como porque el material lipoproteínico intralveolar constituye un excelente medio de cultivo para ciertos gérmenes como *Nocardia* o *Aspergillus*.¹⁰

Nuestra paciente presentó episodios de deterioro clínico que consideramos, en la mayor parte de las ocasiones, en relación con la ocupación del espacio alveolar por exceso de surfactante, dado que ni los datos clínicos ni la evolución ni los resultados de las exploraciones complementarias (incluidos estudios microbiológicos) parecen sustentar su etiología infecciosa. Únicamente en uno de los episodios de agudización las manifestaciones clínicas sugerían infección y tuvo buena respuesta al tratamiento antibiótico.

Estamos ante un caso poco frecuente de LPA adquirida que requirió dos ciclos de tratamiento con GM-CSF, dado que tras una buena respuesta inicial al primer ciclo vuelve a deteriorarse clínica y radiológicamente un año después de finalizado el primer tratamiento. Administrado un segundo ciclo de GM-CSF con la misma pauta inicial se repite la respuesta favorable, aunque en este caso se mantiene estable más de 2 años después.

La principal característica de la LPA es la acumulación de material PAS positivo dentro de los alvéolos que, en condiciones normales,

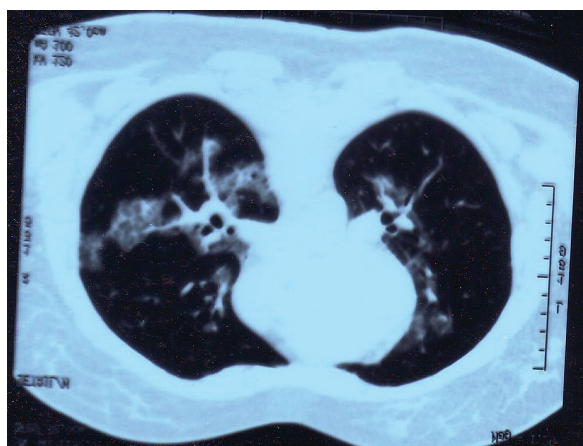


Figura 1. TAC-AR en el momento del diagnóstico.

Participaron en la investigación: Luis Valdés Cuadrado, Antonio Pose Reino, Pedro Alvarez-Calderón Prat, Sandra Blanco González, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela; Enrique Temes Montes, Hospital de Pontevedra, Pontevedra, España

es eliminado por los macrófagos alveolares y por los neumocitos tipo II. Podríamos decir, entonces, que la enfermedad se produce por una alteración en estos mecanismos de eliminación³ y que el tratamiento se encaminaría, en el caso del LPC, a eliminar o al menos reducir esta sustancia de los espacios alveolares,^{2,4} y en el caso del tratamiento con GM-CSF, a tratar de corregir la alteración que provoca el que los macrófagos alveolares y los neumocitos tipo II no lleven a cabo correctamente su función.

Tras la publicación de dos estudios, en 1994, se comienza a interrelacionar el GM-CSF con la patogénesis de la LPA, ya que ratones con déficit de este factor desarrollan una alteración pulmonar característica de esta enfermedad.^{11,12} Esta teoría se ve reforzada al comprobarse que la alteración revierte al administrar GM-CSF;¹³⁻¹⁶ que la participación del GM-CSF es fundamentalmente en la regulación del catabolismo del surfactante, más que en la síntesis de éste,¹³ y que la mejoría se relaciona con la dosis y la duración de la administración de GM-CSF.¹⁴ Posteriormente se comprobó la presencia de anticuerpos anti-GM-CSF en todos los pacientes con LPA adquirida,¹⁷ aunque estos anticuerpos también pueden verse en sujetos sanos.¹⁸



Figura 2. TAC-AR previo al primer tratamiento con lavado pulmonar completo.

Los autoanticuerpos anti-GM-CSF se unen con alta afinidad a los GM-CSF, impidiendo la unión a su receptor. De esta forma se inhibe la diferenciación y la función de los macrófagos alveolares, los cuales no pueden llevar a cabo la regulación del catabolismo del surfactante, provocando un déficit funcional de GM-CSF y, por tanto, la acumulación de este material proteináceo en los alvéolos.⁴ En la práctica existiría un déficit funcional de GM-CSF que estaría bloqueado por los anticuerpos. La importancia de estos anticuerpos se refuerza por el hecho de que tanto los macrófagos alveolares^{19,20} como las células de la médula ósea de pacientes con LPA⁵ mantienen una respuesta similar *in vitro* al GM-CSF que los controles sanos, de forma que no parece haber alteraciones intrínsecas de la célula, pudiendo esta falta de respuesta *in vivo* ser debida a la presencia de los anticuerpos.²¹

A pesar de esta buena respuesta en algunos pacientes al tratamiento con GM-CSF, el efecto de éste sobre el título de anticuerpos presenta divergencias. Así, en el trabajo de Bonfield y col. parece claro que el título de anticuerpos anti-GM-CSF se reduce tras el tratamiento con GM-CSF.²¹ Por el contrario, otros autores refieren que, en pacientes inmunocompetentes, la administración de GM-CSF exógeno induce la formación de anticuerpos anti-GM-CSF.²² Por otra parte, también se vio respuesta favorable al tratamiento con GM-CSF en un paciente con LPA sin anticuerpos anti-GM-CSF. Este caso tenía antecedentes de aplasia medular idiopática tratada con suero antilinfocítico e infección sistémica por *Mycobacterium avium*.²³

Aunque, como ya hemos dicho, en la mayoría de las ocasiones existe un déficit funcional de GM-CSF, al estar bloqueado por los anticuerpos, en otros casos se demostró una disminución de la producción de este factor por las células obtenidas del lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes con LPA.¹⁷ Esto se ha puesto en relación con un aumento, en estos pacientes, de los niveles de interleuquina 10 (IL-10),¹⁷ que, además, se logran corregir administrando anti-IL-10.²⁴ Esto podría ser otro posible mecanismo fisiopatológico, por la inhibición de la síntesis de GM-CSF mediada por esta interleuquina.¹⁷

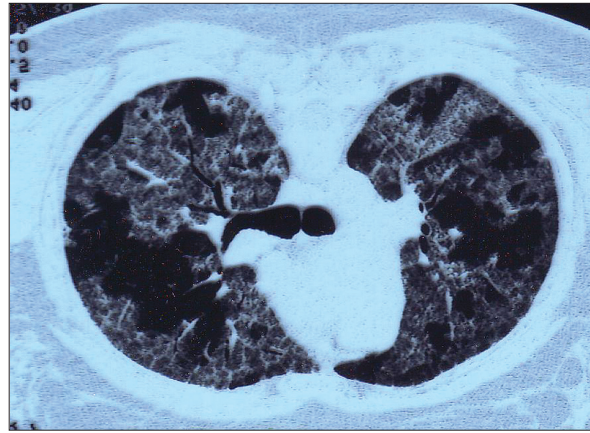


Figura 3. TAC-AR previo al segundo ciclo de tratamiento con GM-CSF.

Otra posibilidad fisiopatológica sería la mutación en un grupo celular de progenitores hematopoyéticos. Así, cuando este grupo celular contribuya significativamente a la población de macrófagos alveolares, se producirá la manifestación de la enfermedad. Deberán resolverse los síntomas cuando finalice el período de actividad de estos progenitores.⁵ Esto podría explicar la resolución espontánea en algunos pacientes.^{25,26}

Esta aparente divergencia en cuanto a los mecanismos fisiopatológicos parece apuntar a una enfermedad heterogénea, aun en las formas adquiridas de la LPA.

Entre las opciones terapéuticas, además de los ya referidos LPC^{27,28} y administración de GM-CSF,^{21,29} se ensayaron otros tratamientos con resultados diversos. En un paciente con LPA idiopática que no respondió al tratamiento con GM-CSF y persistía con mala evolución, se realizó plasmaféresis secuencial. Se obtuvo mejoría significativa en la radiografía de tórax y en la oxigenación, así como reducción del título de anticuerpos anti-GM-CSF, que se mantiene 4 meses después del tratamiento.²¹ También se ensayó el trasplante pulmonar, que se mostró exitoso en casos de LPA congénita,³⁰ aunque en la forma adquirida se comprobó la recurrencia de la enfermedad en el órgano trasplantado.³¹ El hecho de recurrir la enfermedad tras el trasplante nos hace pensar en la posibilidad de que algunos pacientes con la forma adquirida de la enfermedad tendrán alguna alteración, aunque no se logre identificar, en el GM-CSF o en su receptor.³²

El trasplante de médula ósea demostró mejorar parcial, aunque significativamente, ciertos aspectos de la enfermedad en modelos animales con la enfermedad por alteraciones genéticas en el receptor de GM-CSF.^{4,33}

La resolución espontánea se produce entre un 25% y un 30% de los casos,² lo que es inferior al 52% referido como tasa de respuesta al tratamiento con GM-CSF.⁴ Esta mejor respuesta de los pacientes tratados con GM-CSF que con evolución espontánea parece avalar la utilización de este fármaco.

Teniendo en cuenta la variabilidad de la evolución de la enfermedad, con la posibilidad incluso de remisión espontánea, parece evidente que no todos los pacientes deben ser tratados. Para la indicación del tratamiento se requiere que en las 4 últimas semanas la enfermedad, evaluada mediante al menos dos gasometrías arteriales y sintomatología respiratoria, no haya mostrado datos de mejoría.³⁴ Delaval y col., en una revisión reciente, proponen el inicio del tratamiento cuando la disnea de esfuerzo sea invalidante, la PaO₂ infe-

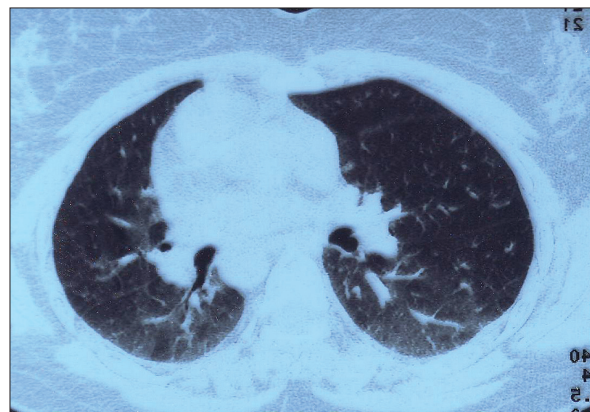


Figura 3. TAC-AR previo al segundo ciclo de tratamiento con GM-CSF.

Tabla 1. Parámetros gasométricos y de función pulmonar.

	PaO ₂ , mm Hg	P(Aa)O ₂ , mm Hg	FVC, ml (%)	FEV ₁ , ml (%)
Al diagnóstico	93	4.3	2 620 (75)	2 300 (83)
Previo al primer lavado	61	46	1 980 (64)	1 800 (67)
Previo al segundo lavado	47	60	1 930 (56)	1 810 (67)
Previo al primer ciclo GM-CSF	52	58		
Previo al segundo ciclo GM-CSF	69	42	1 970 (57)	1 840 (68)
Actual	103	5	2630 (89)	2 160 (85)

rior a 65 mm Hg, el gradiente alvéolo-arterial de O₂ sea superior a 40 mm Hg, se produzca una disminución marcada de la DLCO o se observe desaturación arterial de O₂ con el esfuerzo.¹⁰

En nuestra paciente, dado el deterioro progresivo que presentaba, parece razonablemente descartada la posibilidad de remisión espontánea, por lo cual el tratamiento activo nos pareció indicado. Tras realizar lavado pulmonar completo en dos ocasiones, con mejoría transitoria pero recaída en pocos meses, y a la vista de los resultados de algunos trabajos,^{7,29,34,35} se decide el tratamiento con GM-CSF. Tras el primer ciclo se obtiene una importante mejoría. En los meses siguientes se observa progresión de la enfermedad hasta la insuficiencia respiratoria con importante limitación funcional, por lo cual se decide instaurar un segundo ciclo de tratamiento con GM-CSF, con las mismas dosis y duración, obteniendo de nuevo respuesta favorable, que se mantiene dos años y medio después.

También Seymour y col. refieren en la presentación de un caso clínico,³⁵ y posteriormente en una serie de 14 pacientes,³⁴ la necesidad de retratamiento tras una buena respuesta inicial y recidiva posterior. En este último trabajo, el 75% de los pacientes retratados responden de nuevo de forma favorable.³⁴

Aunque globalmente es una terapia bien tolerada, la administración de GM-CSF puede producir diversos efectos secundarios, como neutropenia, (que se resuelve al cesar la administración), vómitos, síndrome gripal, hipoxemia transitoria (al incrementar la dosis de GM-CSF); efecto primera dosis que se puede producir al inicio del tratamiento o con escalada de dosis y se caracteriza por hipoxemia, hipotensión, disnea, taquicardia, mialgias, náuseas y vómitos.^{2,34,36} También se describió fibrosis pulmonar tardía, pero parece más relacionada con el vector utilizado en la producción del fármaco que con el propio medicamento.²

Por estos motivos se aconseja iniciar el tratamiento con un recuento de leucocitos en sangre periférica menor de 30x10⁹/l.⁵ Además, se propusieron como criterios de exclusión para este tratamiento las comorbilidades que incrementan el riesgo de efectos secundarios (artritis reumatoidea, trombocitopenia inmune, tiroiditis autoinmune), la hepatopatía (definida por una elevación de transaminasas en el triple de la normalidad), insuficiencia renal (creatinina > 2 mg/dl) o cardiopatía significativa.⁷

Durante el tratamiento, además de la evolución clínica, se debe monitorizar la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría hasta 4 horas después de la primera dosis; hemograma tres veces por semana hasta la estabilidad, y luego semanalmente; cada semana, creatinina sérica y enzimas hepáticas; cada dos semanas, niveles séricos de LDH, espirometría y difusión de gases; con TAC de tórax

y prueba de ejercicio a las 6 y 12 semanas.³⁴ La administración de GM-CSF debe cesar si el recuento de leucocitos supera 50x10⁹/l, y suspender la administración hasta que desciendan a menos de 30x10⁹/l, y en ese momento reiniciar la medicación con la mitad de la dosis previa.⁵

Nuestra paciente no presentaba ninguna de estas comorbilidades ni ninguna de

las complicaciones descritas, su valor máximo

de leucocitos fue 41.7x10⁹/l durante el primer ciclo de tratamiento (41.27x10⁹ en el segundo), por lo cual no fue necesario suspender el tratamiento ni reducir las dosis.

Se identificaron diversos factores que parecen predecir la respuesta al tratamiento. Entre las características que se pueden conocer previamente a la administración de GM-CSF y que se asocian a mejor respuesta están un mayor tiempo de evolución desde el diagnóstico, mayor capacidad vital medida por espirometría (VC), LDH sérica normal, mayor nivel sérico de proteína B del sufactante,³⁴ una menor expresión de ARNm de IL-10,¹⁷ así como menores niveles de anticuerpos anti-GM-CSF, tanto en suero como en LBA.²¹ Tras la administración del tratamiento, en los pacientes con buena respuesta se observa un mayor pico de eosinófilos^{4,34} y una mayor reducción en el título de anticuerpos anti-GM-CSF.²¹

Antes del segundo ciclo de tratamiento con GM-CSF habían pasado 40 meses desde el diagnóstico, período de tiempo muy superior a la mediana de 15 meses de evolución de los pacientes sin repuesta de la serie de Seymour y col.³⁴ La FVC era del 82% del valor de referencia, también claramente superior a la VC del grupo sin repuesta de Seymour, que era del 63%, aunque no sea el mismo parámetro espirométrico evaluado.³⁴ La LDH sérica estaba significativamente elevada, 520 U/l (rango de referencia 115-326), mientras en el 60% de los pacientes con repuesta del grupo de Seymour estaba en el rango de la normalidad.³⁴ Consideraremos respuesta al tratamiento si se produce normalización de la TAC, parámetros espirométricos, DLCO y diferencia alvéolo-arterial de oxígeno [P(Aa) O₂], y respuesta parcial si se produce una mejoría mayor del 50% en las alteraciones radiográficas pulmonares, DLCO y P(Aa)O₂.³⁴

La respuesta al tratamiento fue muy favorable, dado que se produce normalización de parámetros espirométricos, difusión de gases y P(Aa)O₂, además de notables mejorías en la TAC de tórax, donde únicamente persisten mínimas áreas afectadas.

La indicación del tratamiento con GM-CSF aún plantea algunos interrogantes por diversos factores, como el elevado costo económico; la forma de administración como inyección diaria durante períodos de tiempo prolongados; la seguridad de este tratamiento, el desconocimiento de la toxicidad a largo plazo y un porcentaje de fracasos elevado que se cuantifica entre el 30% y el 50%. Por todo esto, en la actualidad, los resultados obtenidos con GM-CSF no parecen justificar suficientemente el desplazamiento del lavado pulmonar como primera opción terapéutica.³⁷ De todas formas, la respuesta obtenida en nuestra paciente parece reforzar la opción del retratamiento con GM-CSF para pacientes con formas idiopáticas de LPA y recidivas de la enfermedad.

Bibliografía

- Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 258:1123-43, 1958.
- Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis. Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 166:215-235, 2002.
- Trappnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 349:2527-39, 2003.
- Presneill JJ, Nakata K, Inoue Y, Seymour JF. Pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Chest Med* 25:593-613, 2004.
- Seymour JF, Begley CG, Dirksen U, y col. Attenuated hematopoietic response to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with acquired pulmonary alveolar proteinosis. *Blood* 92:2657-67, 1998.
- Bonfield TL, Russell D, Burgess S, Malur A, Kavuru MS, Thomassen MJ. Autoantibodies against granulocyte macrophage colony-stimulating factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 27:481-6, 2002.
- Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, Thomassen MJ, Stoller JK. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care*

Med 161:1143-8, 2000.

- González Barcala FJ, Blanco González S, Valdés Cuadrado L, García Prim JM, Golpe Gómez AL, Ledo Andión R. Proteinosis alveolar, un hallazgo incidental en un estudio preoperatorio con respuesta insuficiente al lavado broncopulmonar completo. *An Med Interna* 8:410-2, 2003.
- Valdés L, Pose A, Alvarez D, Ventura M. GM-CSF: una alternativa al lavado broncoalveolar en el tratamiento de la proteinosis alveolar. *Med Clin* 120:117-9, 2003.
- Delaval P, Brinchault G, Corre R, Jouneau S, Meunier C, Briens E. Lipoprotéinose alvéolaire pulmonaire. *Rev Pneumol Clin* 61:186-92, 2005.
- Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, y col. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:5592-6, 1994.
- Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M, y col. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 264:713-6, 1994.
- Huffman JA, Hull WM, Dranoff G, Mulligan RC,

Whitsett JA. Pulmonary epithelial cell expression of GM-CSF corrects the alveolar proteinosis in GM-CSF-deficient mice. *J Clin Invest* 97:649-55, 1996.

- Reed JA, Ikegami M, Cianciolo ER, y col. Aerosolized GM-CSF ameliorates pulmonary alveolar proteinosis in GM-CSF-deficient mice. *Am J Physiol* 276:L556-63, 1999.
- Zsengeller ZK, Reed JA, Bachurski CJ, y col. Adenovirus-mediated granulocyte-macrophage colony-stimulating factor improves lung pathology of pulmonary alveolar proteinosis in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-deficient mice. *Hum Gene Ther* 9:2101-9, 1998.
- Ikegami M, Jobe AH, Huffman Reed JA, Whitsett JA. Surfactant metabolic consequences of overexpression of GM-CSF in the epithelium of GM-CSF-deficient mice. *Am J Physiol* 273:L709-14, 1997.
- Thomassen MJ, Raychaudhuri B, Bonfield TL, y col. Elevated IL-10 inhibits GM-CSF synthesis in pulmonary alveolar proteinosis. *Autoimmunity* 36:285-90, 2003.
- Svenson M, Hansen MB, Ross C, y col. Antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a dominant anti-cytokine activity in human IgG preparations. *Blood* 91:2054-61, 1998.

19. Thomassen MJ, Yi T, Raychaudhuri B, Malur A, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis is a disease of decreased availability of GM-CSF rather than an intrinsic cellular defect. *Clin Immunol* 95:85-92, 2000.

20. Carraway MS, Ghio AJ, Carter JD, Piantadosi CA. Detection of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1294-9, 2000.

21. Bonfield TL, Kavuru MS, Thomassen MJ. Anti-GM-CSF titer predicts response to GM-CSF therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol* 105:342-50, 2002.

22. Ragnhammar P, Friesen HJ, Frodin JE, y col. Induction of anti-recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (*Escherichia coli*-derived) antibodies and clinical effects in nonimmunocompromised patients. *Blood* 84:4078-87, 1994.

23. Khanjari F, Watier H, Domenech J, Asquier E, Diot P. GM-CSF and proteinosis. *Thorax* 58:645, 2003.

24. Seldon PM, Giembycz MA. Suppression of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor release from human monocytes by cyclic AMP-elevating drugs: role of interleukin-10. *Br J*

Pharmacol 134:58-67, 2001.

25. Noguee LM. Surfactant protein-B deficiency. *Chest* 111:1295-1355, 1997.

26. Ikegami M, Ueda T, Hull W, y col. Surfactant metabolism in transgenic mice after granulocyte macrophage-colony stimulating factor ablation. *Am J Physiol* 270:L650-8, 1996.

27. Ramirez RJ, Schultz RB, Dutton RE. Pulmonary alveolar proteinosis: a new technique and rationale for treatment. *Arch Intern Med* 112:419-31, 1963.

28. Cohen ES, Elperm E, Siver MR. Pulmonary alveolar proteinosis causing severe hypoxemic respiratory failure treated with sequential whole-lung lavage utilizing venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a case report and review. *Chest* 120:1024-6, 2001.

29. Barraclough RM, Gillies AJ. Pulmonary alveolar proteinosis: a complete response to GM-CSF therapy. *Thorax* 56:664-5, 2001.

30. Hamvas A, Noguee LM, Mallory GB JR, y col. Lung transplantation for treatment of infants with surfactant protein B deficiency. *J Pediatr* 130:231-9, 1997.

31. Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest* 111:1457-8, 1997.

32. Gaine SP, O'Marcaigh AS. Pulmonary alveolar proteinosis: lung transplant or bone marrow transplant? *Chest* 113:563-4, 1998.

33. Nishinakamura R, Wiler R, Dirksen U, y col. The pulmonary alveolar proteinosis in granulocyte macrophage colony-stimulating factor/interleukins 3/5 beta c receptor-deficient mice is reversed by bone marrow transplantation. *J Exp Med* 183:2657-62, 1996.

34. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, y col. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 163:524-531, 2001.

35. Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, Presneill JJ, Pain MC. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 335:1924-5, 1996.

36. Lieschke GJ, Cebon J, Morstyn G. Characterization of the clinical effects after first dose of bacterially synthesized recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 74:2634-43, 1989.

37. Morgan C. The benefits of whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 23:503-5, 2004.



Biblioteca Biomédica SIIC

Nuevas colecciones del 2006

Enero

Annals of Clinical and Laboratory Science
Journal of the Formosan Medical Association

Febrero

Anticancer Research
Cancer Genomics & Proteomics
Cardiovascular Research
In Vivo
Journal of Biomedicine and Biotechnology

Marzo

Acta Cytologica
Cellular Oncology
Clinical Hemorheology and Microcirculation

Abril

Acc Cardiosource Review Journal
Clinical and Vaccine Immunology
High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention
Journal of Cell Biology
Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Medicine
Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

Mayo

Acta Oto-Laryngologica
Clinical Autonomic Research
Immunology Letters
International Journal of Artificial Organs
Journal of Experimental Medicine



Journal of General Physiology
Journal of Sports Medicine and Physical Fitness
Mediators of Inflammation
Pathology Research and Practice

Junio

Autoimmunity
Cleft Palate-Craniofacial Journal
Critical Reviews in Toxicology
Ecotoxicology and Environmental Safety
Environmental Toxicology and Chemistry
European Journal of Ophthalmology
Glia
Inhalation Toxicology
Journal of Medical Physics
Journal of Nephrology

Journal of Vascular Access
Leprosy Review
Neoplasma
Platelets
Sar and Qsar in Environmental Research
Substance Use & Misuse
Toxicology Letters
Toxin Reviews
Visual Neuroscience

Julio

Sarcoma

Agosto

Annals of Thoracic Medicine
Food Additives and Contaminants
Gut
Journal of Dermatological Science
Scandinavian Journal of Work, Environment & Health
Scanning

Octubre

Tobacco Control

Noviembre

American Scientist
Journal of Knee Surgery
Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus
Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging
Othopedics
Pediatric Annals
Psychiatric Annals

Diciembre

International Journal of Diabetes in Developing Countries
SIIC Colecciones de 2006
Diffuse Lung Diseases

Nuevas publicaciones periódicas estratégicas ingresadas a BBVA