

Anexo 1

Cuatro textos periodísticos

Carta al director

Agradecimientos a "El Corte Inglés"

Sr. Director de IDEAL¹: Por la presente quiero manifestar públicamente mi agradecimiento a la empresa "El Corte Inglés" por la transparencia de su relación económica con sus clientes y usuarios². El diseño de sus talones de venta es correctísimo en todos sus extremos, el más importante el de la firma autógrafa del consumidor³. Cuando recibimos el extracto de nuestra cuenta pendiente con ellos no nos cabe ninguna duda de que hemos adquirido ese determinado producto y, sobre todo, que nadie ha comprado por nosotros utilizando nuestra tarjeta de compras⁴. Pero si esto último es muy importante, tanto o más lo es la corrección de todo el personal, desde el primero hasta el último⁵. ¡Enhorabuena!⁶

En mi humilde opinión, este procedimiento debería ser imitado por muchas entidades bancarias y de crédito que se creen a veces que, con sofisticadísimos medios de seguridad, defienden nuestro dinero y en algunas ocasiones el ladrón lo tienen dentro de casa y no se enteran hasta que, sorprendidos nosotros al recibir su liquidación, vamos y le contamos la cuestión⁷. La General de Granada debería tenerlo en cuenta⁸.

Lo bueno del tema, en sentido figurado, es que "El Corte Inglés" no es, gracias a Dios, una multinacional y que La General tampoco es un gran Banco ni aún se ha fusionado con ninguna Caja de Ahorros ni Monte de Piedad, que yo sepa⁹. Muchas gracias¹⁰.

José Manuel Onieva Marieges.

Granada.

(IDEAL 21 de octubre de 2001, pág.21)

Letter to the editor

Role for TA soldiers

From Mr R. A. Dendy

Sir¹, The threat from nuclear, biological and chemical (NBC) attack has been with us for many years but recent events have brought it to general notice, and the threat will remain in the future².

Although contingency plans are in place to deal with such events, a series of major attacks with NBC contamination could strain the existing trained manpower³.

There is a large pool of former Regular and Territorial Army personnel who have been trained in NBC, and some of these could easily be attached to regional centres, retrained for civilian emergencies and retained in a similar manner to the TA⁴. They could thus be used as additional support by the normal emergency services⁵.

Yours faithfully⁶,
R.A. DENDY
(Major, Territorial Army),
Fellside Farm,
Kirkby Lonsdale LA6 2EH.
Ndendy @ clara.co.uk
October 21.

(The Times 22 de octubre de 2001, pág 17)

Editorial

Prostitución sin ley

Se suceden las informaciones referentes a la detención de personas implicadas en redes de prostitución que involucran a mujeres inmigrantes, víctimas de rufianes que las explotan con engaño¹. Ciertas ONG que se ocupan de los problemas de estas infortunadas están hartas de denunciar un sistemático y lucrativo tráfico a manos de redes organizadas de delincuencia que medran al amparo de la indefinición jurídica que en nuestro país tiene la prostitución². Ha faltado, evidentemente, la decisión política necesaria para ordenar legalmente esta actividad, imposible de erradicar, que se ejerce al margen de todo control y en condiciones a menudo degradantes³. Y a consecuencia de la indefinición jurídica, las prostitutas carecen de toda protección legal y personal y no pueden acogerse a los sistemas de previsión del Estado⁴. El problema tiene, evidentemente, una dimensión moral en la que no deben entrar las administraciones, que sí están obligadas sin embargo a velar por la extensión de todos los derechos civiles a estas mujeres que han realizado una determinada opción vital, en la inmensa mayoría de los casos arrastradas por sus propias circunstancias adversas y a menudo dramáticas⁵.

(IDEAL 21 de octubre de 2001, pág. 19)

Editorial

A PRIVATE MOMENT

Conservatives will never have a better time to make changes

Surveying the depleted ranks of journalists at Blackpool earlier this month, one MP commented: "I have never been to a private party conference before₁." As war rages, his party is likely to be operating in near privacy for some time₂. It is an important opportunity for the Conservative leader, Iain Duncan Smith, and one that he must not waste₃.

Changing the Conservative Party will require Mr Duncan Smith to take risks, to make mistakes, to experiment and to float ideas₄. He will never have a better moment to do this than now₅. For this reason, his decision not to confront his party conference with the massive scale of the Tory defeat may turn out to be a mistake₆. It suggested a man who understood some of the nature of the party's problem but little of its scale and urgency₇. His plans for a policy review, however, are more impressive₈.

William Hague did not take a serious interest in policy development until he had been leader for two years₉. The result was that some interesting ideas remained underdeveloped even on general election day₁₀. Mr Duncan Smith, by contrast, has set to work straight away₁₁. A small policy board of Shadow Cabinet members and an expanded professional policy unit will oversee the review₁₂. A promised tour of Europe to examine public services will be under way within two months₁₃.

It is important that the review prove as comprehensive as it is prompt₁₄. The key to the modernisation of the Labour Party was that Tony Blair separated the objectives of policy from the policies themselves₁₅. He restated many of Labour's traditional values while arguing that traditional policy instruments, from nationalisation to the closed shop, should be discarded₁₆. The Conservative Party must be willing to be similarly iconoclastic₁₇. It should restate its aims but should not plump automatically for all its traditional policies, however well some of those have served it in the past₁₈.

Critics have suggested that a European tour will make little contribution, and that it will simply prove that Europeans spend more money on their public services, without suggesting any electorally acceptable things the Tories can do about it₁₉. This is certainly a danger, but it is one that can be avoided₂₀.

There are lessons to be learnt from the openness of the French health service to new and innovative providers, the excellence of German vocational education, the success of independent schools in The Netherlands and in the education voucher system in Denmark²¹. These may, in the end, prove more valuable than studying the complicated insurance systems that finance Swiss and Dutch health provision²².

If any of these ideas are to help Mr Duncan Smith at the ballot box he will, of course, need to get other things right²³. One of the most important is ensuring that the Conservative Party becomes a more credible and likeable Opposition²⁴. As with the policy review, he must not put off beginning this work²⁵. The more mature style he employed at Prime Minister's Questions last week was a good start²⁶. He may be tempted to become more aggressive as he becomes more confident²⁷. He should resist this temptation²⁸.

(The Times 22 de octubre de 2001, pág.17)

Cien textos biomédicos

Accidentes cerebrovasculares en adultos jóvenes

Servicio de Medicina Interna y Documentación Clínica, Hospital de Zamárraga, Guipúzcoa

♣ - Sr. Director:

Los accidentes cerebrovasculares (ACV), son más frecuentes en ancianos, que en menores de 50 años, la incidencia en estos últimos es de 10-15 casos por 100.000 habitantes, duplicándose cada década a partir de entonces (1). Presentamos un estudio de los ACV en adultos menores de 50 años, realizado en nuestro Hospital, que abarca una población de 90.000 habitantes, durante un periodo de 18 meses. Estudiando: edad, sexo, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, exploraciones realizadas, tipo de lesión y evolución de las mismas. De 235 pacientes diagnosticados de ACV, durante este tiempo, 17 fueron menores de 50 años (11 varones y 6 mujeres), con una edad media de $43,95 \pm 5,72$ años en hombres y $40,67 \pm 6,66$ años en mujeres. Los factores de riesgo encontrados fueron: tabaquismo 10 casos (9 hombres y 1 mujer), HTA 9 casos (5 hombres y 4 mujeres), hipertrigliceridemia 9 casos (8 hombres y 1 mujer), Alcoholismo 8 casos (8 hombres), Hipercolesterolemia 6 casos (5 hombres y 1 mujer), cardiopatías previas 3 casos (2 hombres y 1 mujer), ACVA previos 2 casos (2 hombres), diabetes mellitus 2 casos (1 hombre y 1 mujer), no encontramos antecedentes de obesidad o ingesta de fármacos. Las manifestaciones clínicas fueron hemiplejía 9 casos, pérdida de conocimiento (7 casos), cefalea (6 casos). Otras manifestaciones como: coma brusco o crisis comiciales sólo se encontraron en 3 y 1 pacientes respectivamente. Análíticamente destacaron, la hipertrigliceridemia (9 casos), Hipercolesterolemia (6), hiperglucemia (2). Las alteraciones de la coagulación fueron halladas en 2 pacientes alcohólicos, tiempo de protrombina del 60%, no se evidenció alteración del tiempo de cefalina caolín, el hematocrito fue normal en todos los casos.

28 - La radiología de tórax fue normal, excepto en uno que presentaba cardiomegalia. El ECG fue normal en todos. El Eco Doppler cervical se practicó en 8 pacientes todos ellos con lesiones isquémicas, observándose ateromas carotídeos en 3 pacientes, y una estenosis por hiperplasia fibromuscular carotídea en una mujer en estado puerperal.

29 - Se practicó angiografía a 2 pacientes con lesión isquémica sin Eco Doppler, que fue normal. El ecocardiograma se realizó en 7 pacientes, observándose en dos miocardiopatías dilatada y en uno una CIA. TAC craneal se practicó a todos, en dos fue normal (su diagnóstico fue de TIA), en cuatro se observó hemorragia subaracnoidea, dos hemorragias intraparenquimatosas (unatalámica y otra hemisférica), y 9 lesiones isquémicas, (5 capsulares y 4 hemisféricas).

Los pacientes fueron seguidos durante un año, en 8 la curación fue total, 4 presentaron hemiparesias residuales y 5 fallecieron (3 hemorragias subaracnoideas y 2 infartos hemisféricos), el fallecimiento ocurrió durante el primer mes, oscilando, entre las primeras 48 horas en una hemorragia subaracnoidea y 20 días de un infarto hemisférico.

46 - Un 7,4% de los pacientes con ACV, en nuestro medio, son menores de 50 años (2). La relación hombre/mujer, es variable, depende de las series revisadas. Aunque en menores de 35 años, parece existir un predominio de las mujeres, en relación con la ingesta de anticonceptivos y el embarazo (1,3-5).

La edad media de presentación es de 35,7-38,9 años, con un pico de mayor incidencia entre los 41-50 años (2-6). Los principales factores de riesgo encontrados fueron tabaquismo, dislipemias, HTA e etilismo, este último parece ser un factor precipitante de infartos cerebrales en jóvenes a través de alterar la actividad fibrinolítica y de mecanismos de la coagulación (7). No encontramos en nuestra serie antecedentes de toma de anticonceptivos. Estos datos son similares a los descritos por Carolei y cols y Giovannoni y cols (4,8). Las lesiones isquémicas predominan sobre las hemorrágicas (2-9). La mortalidad oscila entre el 0-24,6, ocurre preferentemente durante el primer mes; la evolución posterior suele ser favorable, ya que un 79% de los pacientes se recuperan completamente (2,6).

63 -

J. MARTÍ, J.M. BERECIARTUA, E. ANTÓN

1. Pérez JM, Escamilla C. El ictus. La enfermedad vascular cerebral. (I). Epidemiología, etiología, clasificación y clínica. SEMER. 1994; 6: 357-364.
2. Garcimuño MA, Barragán JM, Martín M y cols. Ictus en adultos jóvenes. Estudio en la provincia de Avila durante el periodo 1992-1993. Ann Med Interna (Madrid) 1994. Supl. 1, Vol. XI, 107.
3. Radhakrishnan K, Ashok PP, Sridharan R, Mousa ME. Stroke in the young: incidence and pattern in Benghazi, Libya. Acta Neurol Scand 1986; 73: 434-438.
4. Carolei A, Marini C, Ferranti E y cols. A prospective study of cerebral ischemia in the young. Stroke. 1993; 24: 362-367.
5. Oxfordshire community stroke project. Incidence of stroke in Oxfordshire: first year's experience of a community stroke register. Br Med J 1993; 287: 713-717.
6. Leno C, Berciano J, Combarros O y cols. A prospective study of stroke in young adults in Cantabria, Spain. Stroke 1993; 24: 792-795.
7. Lacy JR, Filley CM, Earnest MP, Graff NR. Brain infarction and hemorrhage in young and middle-aged adults. West J Med 1984; 141: 329-334.
8. Giovannoni G, Fritz VU. Transient ischemic attacks in younger, and older patients. A comparative study of 798 patients in South Africa. Stroke 1993; 24: 947-953.
9. Haerer, A, Smith, R.R. Cerebrovascular disease of young adults in a Mississippi. Teaching hospital. Stroke 1970; 1: 466-476.

Un nuevo caso de enfermedad de Castleman localizada

♣ - Sr. Director:

La enfermedad de Castleman está encuadrada dentro de los síndromes linfoproliferativos atípicos. Existen dos variedades histológicas, la forma plasmocelular y la hialin vascular (1).

Las formas localizadas de esta enfermedad se correlacionan en el 90% de los casos con la variedad histológica hialin vascular y su curso prácticamente es asintomático (2).

La forma multicéntrica esta en la mayoría de los casos asociada al tipo plasmocelular y cursa con síntomas sistémicos (3).

La etiopatogenia de esta enfermedad sigue siendo una incógnita aunque en los últimos años parece implicarse a la interleucina 6 un importante papel (4). Se ha comprobado la desaparición de los síntomas sistémicos tras la extirpación de los ganglios afectos y tras la administración de un anticuerpo monoclonal anti interleucina 6 (5).

Los criterios diagnósticos deben basarse en la clínica y en la histología simultáneamente, pues hallazgos histológicos similares pueden observarse en enfermedades autoinmunes, especialmente artritis reumatoide, también en las linfadenopatías asociadas a la infección por el VIH y en el sarcoma de Kaposi. Por lo tanto hay que descartar estas enfermedades al efectuar el diagnóstico de enfermedad de Castleman (3,6).

La escisión o la radioterapia son alternativas terapéuticas eficaces en las formas localizadas (2). En las formas multicéntricas se debe utilizar un tratamiento conservador, evitando los fármacos mielodepresores que son de eficacia cuestionable y sin embargo con efectos secundarios manifiestos.

27 - Recientemente hemos tenido ocasión de diagnosticar un nuevo caso de enfermedad de Castleman en su forma localizada y nos parece de interés referir brevemente el caso.

Se trata de una paciente de 16 años de edad, con antecedentes personales de amigdalectomía hace 11 años. También había sido intervenida de vegetaciones. No alergias medicamentosas conocidas.

Una semana antes de su ingreso en urgencias al vestirse noto un chasquido en la región latero-cervical izquierda y posteriormente tuvo un gran dolorimiento. Fue diagnosticada de contractura muscular indicando tratamiento tópico y al no mejorar acudió a un masajista que al efectuar un procedimiento habitual originó un gran dolor en la paciente y posteriormente un cuadro de mareo

con caída al suelo, durante unos segundos. No convulsiones ni relajación de esfínteres. Por lo demás la paciente se encontraba bien. No fiebre. Buen apetito. Peso estable.

A la exploración se palpaba una masa de 3,5 x 3,5 cm en la región supraclavicular derecha. La palpación mostraba una lesión blanda, algo dolorosa, no caliente. Sugestiva de adenopatía.

No otras adenopatías. A. Cardíaca: tonos rítmicos normofrecuentes. A. Pulmonar: murmullo vesicular conservado y simétrico. Abdomen: blando, depresible, no organomegalias.

Laboratorio: Coulter: L: 6200 con 3300 neutrófilos, Hf: 43, Hb: 15 gramos, Plaquetas: 230.000, Actividad de protrombina del 100%, SMA normal, Inmunolectroforesis en límites normales, Mantoux: negativo, Serología toxoplasma Igm: negativa, tiroglobulina de 13,9 ng/ml, T₃: 1,70, T₄: 1,02 ng/ml, TSH: 1,40.

Rx tórax: No cardiomegalia. Campos pulmonares claros. Ecografía cervical: Gran adenopatía supraclavicular derecha de 4,3 x 1,4 cm. Ecografía abdominal: Normal. TAC cervical: Imagen ovalada de 4 x 4,5 x 2 cm, localizada por detrás del músculo esternocleidomastoideo derecho y por detrás y por fuera de la vena yugular interna derecha, desde la altura del cartilago cricoides hasta el nivel de la clavícula derecha. La lesión es sugestiva de adenopatía. Existen otras adenopatías de tamaño no patológico en ambas cadenas yugulares internas superiores (Fig. 1).



Fig. 1.

- 62 - La enferma fue remitida a cirugía donde le fue extirpada una gran adenopatía del triángulo posterior del cuello. El informe histológico fue de hiperplasia angiofollicular linfóide (Enfermedad de Castleman tipo clásico). En el seguimiento posterior la enferma ha estado bien y no se han objetivado nuevas adenopatías.
- 66 -

F. MARCOS SÁNCHEZ, F. JUÁREZ UCELAY, J.A. SANTURINO MARTÍN, L. GARCÍA CAMBA, A. DURÁN PÉREZ-
NAVARRO

Servicio de Medicina Interna. Hospital del Insalud,
Talavera de la Reina (Toledo)

- Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyalinevascular and plasma cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972; 29: 670-683.
- Arauz R, Montesinos M, López Botet M, Acevedo A, Fernández Rañada JM. Enfermedad de Castleman: descripción y comentarios a propósito de 3 casos. *Med Clin J (Bare)* 1994; 103: 620-622.
- Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5: 346-364.
- Leger-Ravet N, Peuchmaur M, Devergne O et al. Interleukin 6 gene expression in Castleman disease. *Blood*. 1991; 78: 2923-2930.

- Beck J, Hsu SM, Widdens J et al. Brief report: alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti interleukin 6 antibody. *N Engl J Med* 1994; 330: 602-605.
- Xeverter JC, Nomdedeu B, Martín Ortega E, Llebarta C, Palou J, Rozman C. Enfermedad de Castleman generalizada asociada a sarcoma de Kaposi. *Rev Clin Esp* 1988; 182: 206-209.

Inadecuación de los ingresos en un Servicio de Medicina Interna, valorada con el protocolo AEP

Sr. Director:

En los últimos años se ha generalizado el uso de indicadores de la calidad asistencial, y del uso correcto de los recursos. El AEP (Appropriateness Evaluation Protocol), elaborado por Gertman y Restuccia en 1981(1), es una de las herramientas de evaluación de adecuación de ingreso y estancia hospitalaria más empleadas, y ha sido validada en nuestro país por varios autores (2-5).

Planteándonos como *objetivo* estimar la inadecuación de ingreso en el Servicio de Medicina Interna de nuestro Hospital, hemos aplicado los 16 criterios del AEP que determinan la necesidad de admisión (estado clínico del paciente y cuidados), a las historias clínicas de los pacientes consecutivamente ingresados en dicho Servicio entre los meses de Julio y Septiembre de 1995, hasta completar el tamaño muestral requerido (estudio observacional prospectivo, con muestreo consecutivo). El *tamaño muestral* calculado a partir de los datos de la literatura (inadecuación de ingreso entre 14-19%), con una precisión del 5%, y nivel de confianza del 95%, fue de 220 historias. Se tomaron 275 historias para obviar la posible pérdida de información en la cumplimentación del protocolo. Antes de iniciar el estudio, se estableció la *concordancia* entre los 4 médicos participantes, aplicando el AEP a 50 historias clínicas, siendo el acuerdo global del 91-97,9%; el acuerdo específico del 33,3-75%, y el índice kappa de 0,48-0,84 (aceptable a bueno).

La muestra de 275 pacientes tenía una media de edad de 69,45±18,41 años, de los cuales el 52,7% eran hombres, y el 47,3% eran mujeres. El 70,4% de los pacientes tenían más de 65 años. Cumplían criterios del AEP 236 pacientes (85,8%), y no cumplían 39 (14,2%), no apreciándose diferencias determinadas por el sexo o la edad (tabla 1). Los criterios de adecuación por orden de frecuencia fueron: la necesidad de medicación o fluidos i.v. (55,95%), alteraciones en electrolitos y/o gases (16,49%), confusión y coma (8,76%), alteraciones en la tensión arterial (7,22%) y fiebre (6,70%). Sin embargo, en los pacientes menores de 65 años la fiebre fue el segundo criterio de adecuación más frecuente, tras la necesidad de medicación o fluidos i.v. Si nos referimos a los pacientes que cumplen criterios del AEP, el 47,88% cumplía un criterio, el 39,83% dos, el 8,47% tres, y el 2,96% cuatro o más, con un promedio de 1,64 criterios. No se encontraron diferencias significativas entre el número de criterios cumplidos y la edad. Los días de mayor inadecuación de ingreso fueron los miércoles (19,6%) y lunes (18,9%).

TABLA 1

VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS EN RELACIÓN
A LA ADECUACIÓN DE INGRESO

	Total	Adecuados	Inadecuados
Ingresos	275	236	39
Varones	145	120 (52,7%)	25 (64,10%)
Mujeres	130	116 (49,15%)	14 (35,90%)
Edad	69,45 ± 18,41	69,10 ± 19,08	71,39 ± 13,65
< 65 años	82	74 (29,6%)	8 (20,51%)
> 65 años	193	162 (70,4%)	31 (79,49%)

No se han observado diferencias significativas en cuanto al sexo y edad.

Lesiones por airbag: 2 casos de quemaduras en extremidades superiores

4 - Sr. Director:

El uso del airbag como medida de seguridad activa en los vehículos se ha generalizado en la última década en nuestro país, sin llegar a ser obligatorio su uso como ocurre en EE.UU., donde los vehículos fabricados después de septiembre de 1997 deben llevar por ley airbag de conductor y copiloto,

Pese a la efectividad de este sistema, la literatura médica recoge distintas lesiones originadas directamente por el airbag. Son relativamente frecuentes las lesiones en ojos¹, cara y cuello² (incluyendo algunos casos de lesiones cervicales graves/mortales, sobre todo asociadas a no usar cinturón de seguridad con lo que el airbag desplaza lateralmente al ocupante del vehículo perdiéndose la protección cervical del reposa-cabezas), fracturas a nivel de extremidades superiores³ y quemaduras químicas, entre otras. Se recogen también algunos casos de lesiones graves y mortales en niños⁴ y ocupantes de baja estatura⁵.

La mayor parte de las lesiones provocadas por el airbag son poco graves, y entre ellas más del 5% son quemaduras que

19 - típicamente afectan a extremidades superiores, cuello y cara⁶.

20 - En nuestro servicio de Urgencias se han recogido 2 casos de quemaduras químicas originadas por los gases alcalinos desprendidos por el airbag tras un choque frontal. En ambos casos se trataba de varones jóvenes (24 y 35 años) que presentaban quemaduras de 1º y 2º grado en antebrazo izquierdo y uno de ellos también a nivel de cuello. Las zonas cubiertas por la ropa no se vieron afectadas.

En principio llamaba la atención que en ambos casos el brazo afectado fuese el izquierdo (ambos eran los conductores del vehículo). Creemos que esto podría justificarse porque el lado izquierdo del conductor se encuentra limitado por la puerta y ventana del vehículo, mientras que el derecho tiene un mayor espacio para movilizarse, disminuyendo así el tiempo de contacto con los álcalis liberados en la deflagración.

34 - Ambos pacientes fueron dados de alta tras cura local y no presentaban otras lesiones acompañantes.

35 - Técnicamente el airbag es una bolsa de nylon semipermeable que se llena de un gas procedente de una reacción química-pirotécnica⁷. De esta forma el gas "generador" sufre una reacción-exposición por el estímulo eléctrico transmitido en el choque. Se libera así calor, gases alcalinos y talco (que actúa como tampón químico de las sustancias alcalinas), inflando en milésimas de segundo el saco de nylon que protege al ocupante del vehículo. Este sistema se dispara ante cualquier colisión que incida sobre el vehículo perpendicularmente al airbag (frontal, lateral, de pedales o de techo) o con un ángulo inferior a 30º sobre éste, y una velocidad superior a los 30-40 Km/h.

49 - El uso del airbag puede provocar lesiones más o menos graves, pero es, junto a los anclajes de seguridad, uno de los sistemas que más disminuye la morbimortalidad tras un accidente de tráfico.

1- Pudupud A, Linares M, Raffaele R. Airbag related lower extremity burns in a pediatric patient. *Am J Emerg Med* 1998;16:438-40.

2- Muallem M, Garzozi H. Airbag associated ocular trauma. *Harefuah* 1997;133:619-22, 663-72.

3- Maxeiner H, Hahn M. Airbag induced lethal cervical trauma. *J Trauma* 1997;42:1148-51.

4- Huelke DF, Moore JL, Compton TW, Samuels Y, Levine RS. Upper extremity injuries related to airbag deployments. *Trauma* 1995;38:482-6.

5- Huff GF, Bagwell SP, Bachman D. Airbag injuries infants and children: a case report and review of the literature. *Pediatrics* 1998;102:2.

6- Hallock GG. Mechanisms of burn injury secondary to air bag deployment. *Ann Plast Surg* 1997;39:11-3.

7- NHTSA. National highway traffic safety administration (NHTSA) notes. Airbag alert. *Ann Emerg Med* 1996;28:241-2.

8- NHTSA. Questions & answers regarding air bags. Washington, DC, NSA. Office of defects investigation (ODI), 1997.

A. Menor Obriozok

Servicio de Urgencias, Hospital General Yagüe, Burgos

Cambios hemodinámicos durante la fibrilación ventricular en un modelo experimental

Sr. Director:

La causa más frecuente de las paradas cardiorrespiratorias atendidas en los servicios de urgencias es la fibrilación ventricular¹. Esta arritmia se caracteriza desde un punto de vista electrocardiográfico por una gran desorganización del trazado sin formas de valor ni intervalos repetidos.

Para mostrar los cambios hemodinámicos acontecidos durante un episodio de fibrilación ventricular, se ha diseñado un modelo experimental.

Se ha utilizado un cerdo común de 35 kg de peso, al que tras sedarle con azaperona intramuscular, se ha intubado orotraquealmente y ventilado mecánicamente con un respirador de presión tipo BIRD. La anestesia se mantiene con infusión continua de pentobarbital según las necesidades del animal, el cual se monitoriza electrocardiográficamente de manera continua. Por vía femoral se coloca un catéter "pigtail" de doble luz y se emplacea en el ventrículo izquierdo del animal mediante radioscopia, a través del cual se miden las presiones endocavitarias del ventrículo izquierdo. Durante una toracotomía media reglada

USO DEL TEST DE ANTÍGENO DE *HELICOBACTER PYLORI* (Hp) EN HECES PARA LA DETECCIÓN DE INFECCIÓN POR Hp

- 41 - Sr. Director: Existen diversos métodos para la detección de la infección por *Helicobacter pylori* (Hp), tanto invasivos como no invasivos¹. La elección del método diagnóstico depende de la disponibilidad de los centros². En el presente trabajo tratamos de determinar la eficacia diagnóstica de un nuevo método no invasivo basado en la detección de Hp en heces mediante ensayo inmunoenzimático (EIA). El objetivo es valorar la eficacia diagnóstica de un nuevo test (Premier HpSA test, Meridian Diagnostic) para detectar antígeno de Hp en heces, comparándolo con el test rápido de ureasa (Clo-test®) y el cultivo de biopsia gástrica.
- 40 - Se incluyeron 43 pacientes consecutivos (21 varones y 22 mujeres), cuya edad media fue de 42,7 años (18-76). Fueron excluidos aquellos pacientes que presentaron hemorragia digestiva alta o que habían consumido fármacos anti-H2 o inhibidores de la bomba de protones, así como antibióticos en el mes previo al ingreso. A todos ellos les fue practicada una esofagogastroduodenoscopia con toma de biopsias antrales para Clo-test[®] y cultivo (2 biopsias antrales). El cultivo se efectuó en medio de Agar con base de sangre desfibrilada de caballo y suplemento selectivo (OXOID (Hampshire, Reino Unido)). Los pacientes incluidos aportaron una muestra de heces al día siguiente de la exploración para determinación de antígeno de Hp (Premier Platinum HpSA, Meridian Diagnostic, Cincinnati, OH, EE.UU.). El resultado de este test se leyó visualmente y a una densidad óptica de 450 nm. Los valores mayores de 0,130 se consideraron positivos. Los síntomas por los que los pacientes fueron referidos a la unidad de endoscopia fueron: dolor abdominal 18 (41,8%), dispepsia 8 (18,6%), pirosis 12 (27,9%) y anemia 5 (11,6%). Los hallazgos endoscópicos fueron los siguientes: úlcera duodenal 11 (25,5%), úlcera duodenal y gástrico 1 (2,3%), duodenitis erosiva 12 (27,9%), gastritis 3 (6,9%), hernia de hiato 1 (2,3%) y normal 12 (27,9%). Se definió como *status* Hp(+) a los pacientes que presentaron concordancia en la positividad entre el cultivo y el Clo-test[®]. Se detectó antígeno Hp en heces en 33 pacientes (76,7%), siendo negativo en 10 pacientes. Comparando estos resultados con los obtenidos mediante Clo-test[®] y cultivo, existió concordancia en 32 de 34 pacientes (94,1%) (tabla 1). En dos pacientes que presentaron antígeno en heces positivo, el Clo-test[®] y el cultivo fueron negativos. Ocho pacientes presentaron negativas las 3 pruebas (88,9%) y un paciente con antígeno negativo en heces fue positivo para Clo-test[®] y cultivo. La sensibilidad de la determinación de antígeno en heces fue del 94,1%, la especificidad del 88,9%, VPP del 98,3% y VPN del 67,9%.
- 40 - Los primeros datos acerca de la detección de Hp en heces datan de 1992³. Posteriormente, se utilizó la PCR para confirmar la presencia de Hp en muestras fecales⁴. Sin embargo, este método es caro y complicado. Recientemente, se ha desarrollado un EIA para la detección de Hp en heces⁵, siendo todavía escasos los trabajos publicados acerca de su utilidad clínica⁶. Por ello, hemos efectuado el presente trabajo, en el que definimos *status* Hp como el de aquellos pacientes que presentaron cultivo y Clo-test[®] positivos. Los resultados que obtenimos aparecen en la tabla 1. El test de detección de antígeno de Hp en heces demostró una sensibilidad del 94,1% y una especificidad del 88,9%, encontrándose en concordancia con los escasos estudios previos.

Tabla 1. Resultados

	Cultivo y Clo-test	
	Positivo (n = 34)	Negativo (n = 9)
HpSA-positivo (n = 33)	32	1
HpSA-negativo (n = 10)	2	8

HpSA: Antígeno Hp en heces.

Nuestros resultados demuestran que la determinación de antígeno de Hp en heces es un método no invasivo, económico y eficaz en el diagnóstico de la infección por Hp.

A. GUTIÉRREZ, M.T. CELDRÁN*, F. BONILLA, N. VÁZQUEZ, G. ROYO* y C. SILLERO. Servicios de Digestivo y *Microbiología del Hospital General Universitario de Elche. Alicante.

BIBLIOGRAFÍA

- Mégraud F. Avenages and disadvantages of current diagnostic tests for detection of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (Supl): 57-62.
- Greenberg PD, Koch J, Cello JP. Clinical utility and cost effectiveness of *Helicobacter pylori* testing for patients with duodenal and gastric ulcers. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 228-232.
- Thomas JE, Gibson GR, Darsoe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of *Helicobacter pylori* from human feces. *J Clin Microbiol* 1992; 340: 1194-1195.
- Mapstone NP, Lynch DA, Lewis FA, Axon AT, Tompkins DS, Dixon MF et al. PCR identification of *Helicobacter pylori* in feces from gastritis patients. *Lancet* 1993; 341:447.
- Kozak K, Larka C, Nickol A, Yi A. Detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool specimens using a novel enzyme immunoassay. *American Society for Microbiology*, May 4-8, 1997; Miami, EE.UU. C-271.
- Trevisani L, Sartori S, Galvani F, Rossi MR, Ruina M, Caselli M. Two unusual techniques for diagnosing *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1997; 10 (Supl 4): 58-60.
- Calvet X, Feu F, Forné M, Montserrat A, Elizalde JJ, Viver JM et al. Evaluación de un nuevo ensayo inmunoenzimático para la detección de la infección por *Helicobacter pylori* en muestras fecales. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 270-272.

LA CONTROVERSIAS ACTUAL EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA GÁSTRICO PRIMARIO

Sr. Director: Los linfomas gástricos representan un tipo de patología de diagnóstico y prevalencia crecientes demostrables mediante estudios epidemiológicos concluyentes. Llegándose a describir un aumento del 2,7% anual y con mayor frecuencia en poblaciones de más de 50 años¹. Las mejoras diagnósticas y de estadiaje están directamente relacionadas con la introducción de la endoscopia digestiva, ultrasonografía endoscópica², tomografía axial computarizada y resonancia magnética. Existe una enorme controversia en cuanto al tratamiento de los mismos, y factores como el tipo histológico³, el grado patológico de malignidad⁴, las modificaciones evolutivas de la misma en el paciente⁵, la estirpe celular, el origen celular⁶ (linfoides ganglionar frente a asociado a mucosa gástrica: MALT), estadio tumoral, hipotesis de factor bacteriano en su génesis (*Helicobacter pylori*)⁷ distorsionan las series publicadas para obtención de resultados válidos y generalizables. Asimismo, las pautas de tratamiento existentes (antibiótico eradicator, quimioterapia oral a dosis bajas, cirugía exclusiva, únicamente quimioterapia, cirugía y quimioterapia [neoadyuvante], radioterapia [pre/postoperatoria], radioterapia exclusiva) hacen que la perspectiva del problema quede distorsionada. Además, hemos observado evoluciones favorables y/o desfavorables en situaciones similares diagnósticas y terapéuticas. El grado de confusión mismo existente aumenta si introducimos las variables derivadas de procedimientos quirúrgicos diferentes⁸, pautas quimioterápicas diferenciadas o aplicaciones combinadas diversas⁹. Por ello, creemos necesario el establecimiento de unas normas de consenso con relación a los puntos señalados para poder obtener conclusiones científicamente válidas. Presentamos dos casos límite de linfoma gástrico primario en cuanto a extensión y malignidad tumoral que han evolucionado de forma satisfactoria, a pesar de haber sido aplicados tratamientos radicalmente diferentes -cirugía sola en un caso y quimioterapia exclusivamente en el otro.

Caso 1. Mujer de 73 años de edad, afectada de síndrome de Sjogren sin otros antecedentes valorables. Presenta cuadro de dispepsia severa, pérdida de peso y vómitos ocasionales. El examen físico revela una pacien-



La necesidad de revisar las indicaciones de terapia hormonal en las mujeres postmenopáusicas

A- Sr. Director,

En la carta recientemente publicada por Vila et al (1) los autores realizan una aproximación crítica a los estudios que sustentan la idea que el uso de la Terapia Hormonal (TH)* en mujeres postmenopáusicas puede prevenir la aparición de la enfermedad de Alzheimer. Sus conclusiones, respecto al bajo nivel de evidencia de estos estudios y la necesidad de situar esta cuestión como un tema "en fase de investigación" que exige esperar los resultados de otros con mayor nivel de evidencia (como el "The women's Health Initiative Memory Study". WHIMS 1998- 2000), nos parecen acertadas y las suscribimos.

Sin embargo, en la misma carta, los autores realizan diversas afirmaciones respecto al uso de la TH en otras indicaciones como el riesgo cardiovascular y la prevención y tratamiento de la osteoporosis, que a nuestro modo de ver deben ser también matizadas.

17 -
18 -

La indicación de la TH basada en la prevención primaria y secundaria de la Cardiopatía Isquémica (C.I) ha estado apoyada sistemáticamente y durante años en estudios de carácter observacional (Nivel de evidencia II-2 de U.S. Preventive Services Task Force) que determinaban un Riesgo Relativo (RR) de morbilidad y también de mortalidad en torno a 0.6 para las usuarias. Este beneficio se relacionaba con el uso actual o reciente de TH y parecía más evidente en la prevención secundaria. Apoyándose en estos datos y en que la mortalidad cardiovascular constituye la primera causa de muerte en la mujer postmenopáusica, se elaboraron modelos matemáticos de cálculo de reducción del riesgo de mortalidad global que han propugnado el interés de TH a

largo plazo para un gran número de mujeres, pudiendo las más beneficiadas (las de alto riesgo de C.I y bajo de cáncer de mama) prolongar la esperanza de vida en torno a 3 1/2 años (2). Grady et al (1992) (3) indicaban en un metaanálisis una relación beneficio/riesgo especialmente positiva para tres subgrupos de mujeres: 1) mujeres histerectomizadas, 2) mujeres portadoras de C.I, y 3) mujeres con 2 o más factores de riesgo de C.I; en ellas, los incrementos en la expectativa de vida con el uso de la HT a largo plazo estarían situadas en torno a 1-2 años.

La publicación reciente del primer estudio longitudinal randomizado doble ciego (Nivel de evidencia I) de una muestra de 2.763 mujeres con C.I previa, seguidas durante 4 años (estudio HERS) (4) ha puesto totalmente en entredicho todas estas ideas previas, al no lograr demostrar la mejoría de morbimortalidad por C.I. (RR: 0.99; IC: 0.80 a 1.22), e incluso aumentaría el primer año, aunque posteriormente se igualara al grupo control; y todo ello pese a la modificación favorable del perfil lipídico (11% reducción de LDL y 10% de aumento del HDL, $p < 0.01$ para ambos).

Así pues, este momento desconocemos el valor real de la TH en la prevención primaria y secundaria de la C.I, y se admite que los estudios observacionales han podido, al menos en parte, estar sesgados (5) por el hecho que las mujeres sometidas a TH, constituyen un grupo autoseleccionado que puede tener de forma asociada otros comportamientos positivos hacia el cuidado de su salud y/o distinto nivel socioeconómico y cultural (6), que no han sido adecuadamente valorados, y que podrían -al menos en parte- explicar el menor RR de las tratadas. Así las mujeres que toman TH tienden a ser más sanas, delgadas, con mayor nivel socioeconómico y educativo, realizan más ejercicio, beben con más frecuencia moderadas cantidades de alcohol y tienen menos factores asociados de riesgo cardiovascular (7). Por todo ello, habrá que esperar a resultados de estudios prospectivos más clarificadores, como el "Women's Health Initiative Randomized Trial" que engloba a una muestra de 27.500 mujeres y que finalizará el 2005, para poder dirimir exactamente el papel de la TH en esta indicación.

Respecto a la indicación de la TH en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, los estudios de reducción del riesgo de fractura también tienen una fuerte base observacional, y por ello de riesgo de sesgo, que podrían sobrestimar su efectividad, valorada en un metaanálisis como RR=0.5 para usuarias actuales y RR=0.75 para las

* Usamos el acrónimo T.H. (Terapia Hormonal) versus otras alternativas comunes como T.H.S. (Terapia Hormonal Sustitutiva) o T.H.R. (Terapia de Reposición Hormonal), como término más neutro, que no fomenta la concepción biologicista de la menopausia de reponer o sustituir algo que falta.

ocasionales (3). Los estudios de carácter longitudinal existentes son de corta duración (1-3 años). El PEPI (8) ha mostrado un incremento de la densidad mineral ósea de cadera de 1.7% y de la columna lumbar de 3.5-5% a los 3 años, mientras que el estudio de fracturas Osteoporóticas (9) ha puesto de manifiesto que la reducción en el riesgo de fractura de cadera se limita prácticamente a las mujeres que inician el tratamiento en los 5 primeros años tras la menopausia. Por otra parte es muy probable que el efecto protector se pierda en torno a seis años tras su supresión (7). Teniendo en cuenta que la mayor parte de las fracturas de cadera (las más importantes desde un punto de vista sanitario y económico) aparecen más tarde de los 65 años y que a partir de los 5 años el RR de cáncer mamario se eleva - con incrementos anuales de 2-3% -, comprendemos las importantes dudas actuales respecto al momento de inicio y tiempo ideal de mantenimiento de la TH.

Así pues, y por todo lo anterior, las recomendaciones "clásicas" respecto al uso de la TH están en entredicho. En este momento, más que nunca, el uso de la TH a largo plazo exige una cuidadosa valoración individual de la relación beneficio/riesgo que dista mucho de ser "sencilla". Recientemente, los días 23 a 25 de Junio se ha celebrado en Milán un encuentro promovido por el Instituto Europeo de Oncología y la Escuela de Salud Pública de Harvard sobre TH cuyas conclusiones han sido publicadas en The Lancet y que insisten en la necesidad de esta exquisita valoración individual.

"El uso de la THS durante pocos años alrededor de la menopausia mejorará los síntomas menopáusicos y no alcanzará a promover un incremento o descenso sustancial en el cáncer, la enfermedad cardiovascular o la osteoporosis. Efectuar una recomendación sobre el uso prolongado es más difícil. Si bien hay una considerable evidencia sobre los efectos sobre la salud del uso prolongado de la THS, el equilibrio del balance entre los riesgos y beneficios no es abrumador en ninguna dirección. Para muchas mujeres, los beneficios del uso prolongado de la THS compensarán los riesgos, para otras los riesgos pesan más que los beneficios. El uso de la THS debe ser hecho a la medida de las necesidades y deseos de cada individuo" (Lancet, p.155) (7)

En base a concepciones previas respecto al uso de la TH, actualmente están bajo tratamiento cerca de 20 millones de mujeres. A la luz de los estudios recientes es preciso replantearse sus indicaciones. Para el asentamiento de este nuevo perfil de indicaciones se requerirá en un futuro próximo, tener en cuenta al menos los siguientes 5 aspectos: 1) La demostración de su eficacia en estudios longitudinales randomizados para cada una de las indicaciones, 2) La posterior confirmación de los resultados en las condiciones de práctica clínica habitual (efectividad), ligada ineludiblemente al mantenimiento de la TH a largo plazo, siendo en la práctica clínica habitual muy alta y precoz la tasa de abandonos (10), 3) La valoración de aspectos no

sólo ligados a la morbilidad, mortalidad y expectativa de vida, sino a la calidad de vida, 4) La determinación de estos aspectos para los diversos regímenes de TH de uso habitual (terapia cíclica y continua), y 5) la consideración de aspectos previamente no valorados como el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (RR=2-3) pese al escaso impacto negativo esperable por la baja prevalencia de la enfermedad, que para el grupo de mujeres de 45-64 años se sitúa en torno a 1/10.000 mujeres/año.

Hasta que todos estos aspectos se vayan desarrollando, nuestra actuación debe estar impregnada de una exquisita prudencia, de una estricta valoración individualizada y de una valoración conjunta de la relación riesgo/beneficio con la mujer, que reduzca al máximo la incertidumbre de la misma y facilite su observancia terapéutica.

Bibliografía

- Vila JA, Navas VM, Cruz M, Saa C, Regalado MA. Estrógenos y enfermedad de Alzheimer. Centro de Salud 1999; 7 (7): 445-446.
- Frank J, Evans MF. How does hormone replacement therapy affect the longevity of women with different risk profiles. Can Fam Physician 1997; 43: 1371-73.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med 1992; 117 (121): 1016-37.
- Hully S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, for the heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 605-13.
- Posthuma WFM, Westendorp RGP, Vanderbroucke JP. Cardio-protective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal woman: is the evidence biased? BMJ 1994; 308: 1268-69.
- Matthews KA, Kuller LH, Eing RR, Meihlan EN, Plantiga P. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than non users? Am J Epidemiol 1996; 142: 971-8.
- Grant C, Gray A, Paleotti R, Thornton H, Von Kleist S and Clinical Synthesis Panel on HRT. Hormone Replacement Therapy. Lancet 1999; 354: 152-5.
- The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. JAMA 1996; 276 (17): 1389-96.
- Culey JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Blak D, Cumming SR. Estrogen Replacement therapy and fractures in older women. Ann Intern Med 1995; 122: 9-16.
- Wren BG, Brown L. Compliance with hormonal replacement therapy. Maturitas 1991; 13: 17-21.

Juan Carlos Olazábal

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Profesor Asociado. Facultad de Medicina.

Universidad de Salamanca.



CARCINOIDE DE ILEON Y ADENOCARCINOMA DE CIEGO SINCRONOS.

Marcos Sánchez, F.; Garrido-Escudero, R.;
Albo Castaño, M^a I.; Arbol Linde, F^a;
Sanz Sánchez, M.; Juárez Ucelay, F.

Servicios de Cirugía General y Medicina Interna
Hospital del Insalud de Talavera de la Reina.
TOLEDO.

Recibido: 18/agosto/1998

CORRESPONDENCIA:
FERNANDO MARCOS SÁNCHEZ.
c) Escosura Nº4, 6^a
28015 Madrid.

SR. DIRECTOR:

La presentación de varios tumores en un mismo paciente constituye una situación infrecuente.

Se ha descrito una incidencia de neoplasias primarias múltiples del 2 al 10% del total de los pacientes con tumores (1, 2, 3, 4).

Las neoplasias primarias múltiples se clasifican en sincronas cuando se presentan en un intervalo de tiempo inferior a los 6 meses y metácrónicas si el intervalo es superior (3, 5).

Los tumores que se presentan asociados con mayor frecuencia son los de mama endometrio, piel y otros tumores, colon y recto, mama y colon, laringe y pulmón, vejiga y uréter y leucosis linfóide crónica y pulmón (5, 6).

La presentación de un tumor carcinóide y otra neoplasia es muy infrecuente (4). La asociación de adenocarcinomas con otros tumores (de origen endodérmico, como, por ejemplo, el tumor carcinóide, puede deberse teóricamente cuando el proceso de la carcinogénesis afecta a la célula multipotencial stem cell (7).

Habitualmente los tumores carcinóides de ileon son diagnosticados de modo casual en intervenciones practicadas por presuntas apendicitis o en el transcurso de otras intervenciones por cáncer.

La presentación de tumores carcinóides y de enfermedad intestinal inflamatoria ha sido comunicada con cierta frecuencia (8, 9).

También se han comunicado algunos casos de tumor carcinóide, adenocarcinoma y enfermedad intestinal inflamatoria (7, 10).

Hace algún tiempo hemos tenido ocasión de diagnosticar un nuevo caso de adenocarcinoma de ciego y carcinóide de ileon presentados de modo sincrónico y nos parece interesante comunicar el caso brevemente.

Se trata de un paciente de 77 años de edad, con antecedentes personales de hipertensión arterial en tratamiento con amiloride, hipercolesterolemia en terapia con simvastatina, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en tratamiento con inhaladores de salbutamol y budesonida, artrosis y vértigos.

Acudió a urgencias refiriendo presentar dolor en epigastrio que posteriormente se irradió al cuadrante inferior derecho del abdomen, de tres días de evolución. No náuseas. No fiebre. No alteración del ritmo intestinal.

Exploración física: Consciente. Orientado. Bien perfundido. T.A: 150/90 mmHg. 36,5°C. A. Cardíaca: Tonos rítmicos, mínimo soplo sistólico. A. Pulmonar: Disminución global del murmullo vesicular, con algunos roncus y sibilancias aisladas. Abdomen: Doloroso a la palpación en la fosa iliaca derecha, con cierta contractura. Blumberg positivo.

Laboratorio. Hemograma: 20.000 leucocitos con 15.500 neutrófilos. Ht^o: 46. Hb: 16 gramos. 300.000 plaquetas. Actividad de protrombina del 100%. Bioquímica, destaca colesterol de 243 mg/dl, triglicéridos de 300 mg/dl. E.C.G. Normal. R.X. Tórax: Discreta hiperinsuflación pulmonar. No cardiomegalia. R.X. Abdomen: Dilatación ligera de asas de intestino delgado.

Ante la sospecha de apendicitis se efectúa una laparotomía pararectal derecha, observándose una tumoración cecal de unos 8 centímetros de diámetro. Tumor ileal de 1 centímetro de diámetro. Se realizó hemicolectomía derecha y resección del asa ileal con anastomosis ileocólica.

El informe de la anatomía patológica fue de adenocarcinoma bien diferenciado mucosecretor que infiltraba todos los estratos de la pared y el tejido adiposo, sin metástasis ganglionares. Carcinoma de ileon que infiltra la serosa sin sobrepasarla.

70- CEA: 1,79 ng/ml (normal hasta 5).

71- La evolución posterior fue favorable. En el seguimiento posterior se detectaron dos pólipos adenomatosos y un pólipo tubulo-veloso que fueron extirpados mediante polipectomía endoscópica.

72- A los 3 años y medio de la intervención, en la última revisión efectuada, la ecografía abdominal, el CEA y la colonoscopia estaban en límites normales.

BIBLIOGRAFIA

1. Vázquez Albadalejo C, Sospedra Ferrer R. Neoplasias múltiples: consideraciones sobre su frecuencia. *Rev Esp Oncol* 1979; 26: 99-110.
2. Ribera Casado JM, Ruiz de Aguir González A, Pieltain Alvarez-Arenas R, et al. Neoplasias primitivas dobles. *Med Clin (Barc)* 1981; 76: 421-426.
3. Marcos Sanchez F, Salvador Fernández M, Juárez Ucelay F, Druet Ampuero JL. Carcinomas de colon, riñón y mama en la misma paciente. Un nuevo caso de neoplasias malignas múltiples primarias. *An Med Intern (Madrid)* 1992; 9: 257.
4. Marcos Sánchez F, Juárez Ucelay F, Reinoso Cobo D, Marcos Fernández F, Durán Pérez-Navarro A. Tumor carcinoma de intestino delgado y carcinoma de mama. Infrecuente asociación. *Revista de la ACAD* 1996; 12: 331-332.
5. Zornaza G, Hernandez JL, Vicente F, De Oca J, Voltas J. Neoplasias malignas primitivas múltiples: comentarios de un caso. *Rev Quir Esp* 1980; 7: 159-163.
6. Jauregui C, Ruiz Fernandez P, Mendoza Fernandez M. Tumores malignos múltiples primarios: Estudio de 80 casos. *Rev Esp Oncol* 1980; 28: 243-250.
7. Greenstein AJ, Balasubramanian S, Harpaz N, Rizwan M, Sachar DB. Carcinoid tumor and inflammatory bowel disease: A study of eleven cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 682-685.
8. Owen DA, Hwang WS, Thorlakson RH, et al. Malignant carcinoid tumor complicating chronic ulcerative colitis. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 333-338.
9. Lyss AP, Thompson JJ, Glick JH. Adenocarcinoma tumor of the colon arising in preexisting ulcerative colitis. *Cancer* 1981; 48: 833-839.
10. Gledhill A, Hall PA, Cruze JP, et al. Enterendocrine cell hyperplasia carcinoid tumor and adenocarcinoma in longstanding ulcerative colitis. *Histopathology* 1986; 10: 501-508.

CORRESPONDENCIA

Parálisis criptogénica del III par craneal.

Tratamiento con corticosteroides

13 - La parálisis aislada del III par se presenta con poca frecuencia en la edad pediátrica. Cuando no es posible demostrar la causa, el médico de asistencia se enfrenta con el dilema de carecer de un tratamiento específico, al desconocer el diagnóstico.

En este sentido, queremos comentar el trabajo 'Uso de corticosteroides en la parálisis criptogénica del III par craneal. A propósito de un caso', de Jiménez-Montañés et al y publicado por nuestra REVISTA DE NEUROLOGÍA en su volumen 29, número 11, correspondiente al mes de diciembre del año 1999 [1].

14 - Como bien señalan los autores, en la infancia las causas más frecuentes de parálisis del III par son las congénitas. Entre las formas adquiridas destacan los traumatismos, la inflamación, los tumores, los aneurismas y la migraña oftalmopléjica. Entre las causas inflamatorias se incluyen las meningitis, sinusitis, celulitis orbitaria y las viriasis sistémicas. Otros investigadores también aceptan estas etiologías [2,3].

Nosotros hemos encontrado -con baja incidencia- oftalmopatía diabética [4]. Esta entidad cursa generalmente con dolor agudo en el ojo afecto o a su alrededor. El dolor puede preceder a la oftalmoplejía, la pupila se halla casi siempre respetada o su afectación es incompleta. Aunque el artículo no explica si se realizaron exámenes complementarios para descartar la diabetes, es un diagnóstico poco probable ya que la niña no padeció dolor.

En la tabla elaborada por Jiménez-Montañés et al sobre las causas de parálisis unilateral del III par, también podrían incluirse [3-9] las malformaciones arteriovenosas, fistulas carótida cavernosa, craneosinostosis, síndrome de Apert, pseudotumores, meningiomas, carcinoma del seno esfenoidal, tumores metastásicos, tumores nasofaríngeos, mucormicosis, herpes zoster, arteritis, parálisis cíclica del III par (Bielschowsky), disección espontánea de carótida interna cervical y colagenosis.

Estamos de acuerdo con los autores en no haber practicado a esta niña de 3 años otras pruebas diagnósticas más complejas y arriesgadas como la angiografía y la flebografía. Clínicamente, el cuadro no apuntaba hacia un aneurisma intracraneal como causa compresiva. Los aneurismas son menos frecuentes en la infancia y no existían antecedentes de ictus o síntomas y signos de hemorragia subaracnoidea.

Por otra parte, como describieron en 1964 Kerr y Hollowell [10] y es aceptado por destacados neurooftalmólogos como Chavis, Hoyt y Glaser [2,3], las fibras pupilomotoras procedentes del núcleo parasimpático se unen a las provenientes de los restantes núcleos del III par y salen del mesencéfalo por la fosa interpeduncular, integradas en los nervios motores oculares comunes. Estas fibras pupilomotoras se sitúan en la parte superficial del nervio, justo por debajo del epineuro, por lo que son especialmente vulnerables a la compresión. En consecuencia, lo primero que se afecta es la motilidad pupilar, la cual siempre estuvo normal en el caso referido y por ello se descartó,

El síndrome de Tolosa-Hunt siempre se ha caracterizado por una oftalmoplejía dolorosa, aunque algunos autores han descrito la existencia de episodios sin dolor. Fue el neurocirujano español E. Tolosa Colomer [11] quien en 1954 describió el primer caso. En 1961, W.E. Hunt, neurocirujano de la Universidad de Ohio, Estados Unidos, publicó tres casos más; y en 1966 J.L. Smith y D.R. Taxdal consideraron estos casos como una entidad patológica definida y le dieron el nombre de síndrome de Tolosa-Hunt, con el cual se conoce internacionalmente [11]. En el caso descrito por Jiménez-Montañés et al esta entidad es poco planteable, puesto que no existía sintomatología dolorosa ni afectación de otros pares craneales (IV, V, VI).

Otras entidades a tener en cuenta son los llamados síndromes mesencefálicos lacunares, generalmente producidos por infartos dependientes de arterias de pequeño calibre. Clínicamente, se presentan con lesiones aisladas del III par o en combinación con otras estructuras [12,13]. La lesión del III par puede localizarse a nivel supranuclear, nuclear y fascicular [14].

A nivel nuclear se produce el síndrome nuclear del III par, generalmente debido a infarto de ramas perforantes de la arteria basilar, y que cursa con paresia del III par ipsilateral, con o sin afectación pupilar, y con paresia contralateral del recto superior y ptosis bilateral.

La lesión fascicular del III par puede manifestarse sin afectación pupilar, hecho que exige un diagnóstico diferencial con la mononeuropatía craneal del III par [12]. Esta podría ser una posibilidad diagnóstica en el caso que referimos.

La combinación de lesión fascicular del III par con lesión de la vía piramidal constituye el síndrome de Weber (III par ipsilateral y hemiplejía contralateral). El síndrome de Claude combina afectación del III par y pedúnculo cerebeloso superior o sus vías, y clínicamente se manifiesta con afectación del III par ipsilateral y síndrome cerebeloso contralateral.

Cuando la lesión alcanza el núcleo rojo y el III par fascicular, aparece el síndrome de Benedickt, que cursa con afectación del III par y movimientos anormales contralaterales [4,12].

145 - De todos estos síndromes mesencefálicos, el más planteable -como señalamos- es el producido por lesión fascicular del III par craneal, que puede manifestarse sin afectación pupilar. Sin embargo, la mejoría clínica con corticosteroides y la ausencia de ictus en la paciente le hacen perder fuerza.

Consideramos muy lógico el pensamiento clínico de los autores. La rápida respuesta de la ptosis tras el inicio del tratamiento, después de cinco meses de evolución libre sin mejoría clínica, apoya una relación causa-efecto entre la corticoterapia, la remisión del cuadro y la existencia de un componente inflamatorio con posibles factores inmunitarios [1].

Defendemos el planteamiento de los autores acerca de que debe ensayarse la corticoterapia ante neuropatías craneales de causa no demostrada, dada la posibilidad de una excelente respuesta, como sucedió en esta paciente.

[<http://www.revneurolog.com/3108/0800.pdf>]

D. Fuentes-Pelíer*, R. Hodelin-Tablada*,
K. Cruz-Egued*

Recibido: 07.06.00. Aceptado: 27.06.00.

*Servicio de Oftalmología. *Servicio de Neurocirugía Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Sanarmino Lora, * Policlínico La Rampa, Santiago de Cuba, Cuba.

Correspondencia: Dra. Damaris Fuentes Pelíer Calle 4, # 652, e/ L y M. Reparto Sueño, Santiago de Cuba 9, Cuba.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez-Montañés L, Martínez-Fernández M, Elizalde-Usechi M, López-Pisón J. Uso de corticosteroides en la parálisis criptogénica del III par craneal. A propósito de un caso. Rev Neurol 1999; 29: 1052-4.
2. Chavis PM, Hoyt WF. Neurooftalmología. En Vaughan DG, Asbury T, Riordan-Eva P, eds. Oftalmología general. 11 ed [de la 14 ed en inglés]. México DF: El Manual Moderno; 1997. p. 299-345.
3. Glaser JS. Trastornos infranucleares de la motilidad ocular. En Glaser JS, ed. Neurooftalmología. Barcelona: Salvat; 1982. p. 239-77.
4. Hodelin-Tablada R, Fuentes-Pelíer D. Neuroanatomía del II nervio craneano: diagnóstico topográfico y etiológico. Libro resumen del 28th Congress Anatomical Society of Southern Africa (ASSA). Maputo: Anatomical Society of Southern Africa (ASSA); 1998. p. 61.
5. Brousse V, Mendieta MF, Simon DJ, Newman NJ. The ophthalmology of intracranial vascular abnormalities. Am J Ophthalmol 1998; 125: 527-44.
6. Hodelin-Tablada R, Fuentes-Pelíer D, Santiesteban-Freixas R, Francisco-Plasencia M. Manifestaciones oftalmológicas en niños operados por craneosinostosis. Rev Cubana Oftalmol 1993; 6: 91-7.
7. Hodelin-Tablada R, Barroso-García E, Santiesteban-Freixas R, Fuentes-Pelíer D. Alteraciones oftalmológicas en la disección espontánea de arteria carótida interna cervical. A propósito de un caso. Rev Cubana Oftalmol 1993; 6: 106-111.
8. Fisher LM. Lacunar infarcts: a review. Cerebrovasc Dis 1991; 1: 311-20.
9. Hodelin-Tablada R, Fuentes-Pelíer D, Santiesteban-Freixas R, Díaz-Díaz MC. Acrocefalosindactilia (Síndrome de Apert). Manifestaciones oftalmológicas. Rev Cubana Oftalmol 1993; 6: 84-90.
10. Kerr FWL, Hollowell OW. Location of pupilomotor and accommodation fibers in the oculomotor nerve. Experimental observations on paralytic mydriasis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1964; 27: 473-9.
11. Solé-Llenas J. El Instituto Neurológico Municipal de Barcelona (Notas históricas). Barcelona: Gráficas Rimont; 1998. p. 46-7.
12. Gil-Núñez AC. Síndrome del territorio de la arteria cerebral posterior. Rev Neurol 1998; 26: 126-38.
13. Gracia-Naya M, Usón-Martín M, Carod-Artal J, Marzo-Sola E, Serrano-González C, Bestué-Cardiel M, et al. Síndrome por oclusión rostral de la arteria basilar. Valoración clinicoradiológica de 56 pacientes. Rev Neurol 1998; 26: 138-42.
14. Roig C, Gironell A, Martí-Vilalta JL, Grau JM, Barraquer L. Síndrome del núcleo del III par craneal causado por isquemia o hemorragia mesencefálica. Aportación de cinco casos y revisión de la literatura. Neurología 1994; 9: 224-32.

Reflexiones al hilo de la informatización para profesionales y gerentes de Atención Primaria

1 - Son frecuentes en diversos medios (revistas, foros de Internet,...) referencias a la introducción de sistemas informáticos en nuestros Centros de Salud.

Dado que algunas apreciaciones me parecen contradictorias, aprovechando mis pequeñas experiencias sobre el tema, y el conocimiento de algún que otro Centro informatizado (y las razones por las que se informatizó), quiero plantear tanto una reflexión, como realizar algunas aseveraciones y una pequeña conclusión final.

18 - Me consta que en un Servicio de salud de este nuestro país (y sé que no es ni mucho menos el único), aproximadamente un 25% de los profesionales médicos (de enfermería muchos más) no utilizan la historia clínica como soporte documental cotidiano. De entre aquellos que la utilizan, otro elevadísimo porcentaje no cumple criterios de calidad se mire como se mire.

Me consta, asimismo, que el funcionamiento real como equipo asistencial de alguno de nuestros Equipos de Atención Primaria, por razones variadas claro está, se acerca a la entelequía.

En este escenario descrito con un par de pinceladas (de botella medio vacía, claro), algunas gerencias van a tener acceso a informatizar Centros de Salud (algunos de

los programas elegidos, y las razones por los que lo fueron, merecerían también un largo comentario).

Dándose el caso que puede existir la tentación de informatizar algún Centro (por razones variadas de política estratégica, cambio de cromos...) cuyo grado de madurez no sea adecuado (por razones variadas de derechos inalienables, cabreo justificado...), creo importante puntualizar algunos extremos, ya que introducir elementos de registro basados en papel tiene un coste aproximado de 1 peseta por hoja, mientras que introducir equipos informáticos tiene un coste medio de partida de 10-12 millones por Centro más el mantenimiento.

Como, de momento, no hay para todos, parece oportuno plantear una priorización para lo que pido al lector se aplique a sí mismo o a su Centro las siguientes aseveraciones:

- 1.- La informática solucionará nuestro problema con la demanda y los usuarios.
- 2.- La informática nos hará trabajar menos y mejor.
- 3.- La informática organizará nuestro Centro.
- 4.- La informática cohesionará nuestro equipo asistencial.
- 5.- Existe un programa perfecto que, sin que nosotros aportemos nada, va a conseguir que seamos maravillosamente operativos.

Si estás de acuerdo con cualquiera de las aseveraciones anteriores ruego se lo comuniqués a tu gerente, el

cual, si es listo, considerará oportuno NO incluir a tu Centro entre los prioritarios porque, como ya sabemos todos (y qué fácil es de olvidar), la informática ni soluciona, ni cohesionan, ni organiza, ni es perfecta *per se*.

La informática es una herramienta, y un buen programa informático debe de construir en su seno canales lógicos de organización de la información basados en conceptos preexistentes (puede que a alguno esto le parezca "poco operativo"), tratando de aportar el máximo beneficio a aquellos Equipos que, con sentido común, sepan realizar una reflexión de proceso previa a la informatización.

En la práctica totalidad de los casos que conozco en que la informatización de un Centro ha sido un éxito, el equipo ha reflexionado sobre sus procesos, tratando de buscar el camino lógico para realizarlos aunque eso, afortunadamente, suponga cambiar y consensuar y, desafortunadamente, esfuerzo.

Se puede forzar a un programa a que actúe como nosotros lo hacemos, pero eso no garantiza que ese funcionamiento tenga que ver con "lo que hay que hacer" (sobre todo si no nos hemos molestado en pensar en ello, o nos molesta pensar en ello porque a lo mejor "desestabiliza").

Algunos Centros que en la actualidad ya gozan (o sufren) del privilegio informático que otros quisieran, lamento decir que han aprendido francamente poco y, lo mejor que un gerente listo

podría hacer, es una auditoría de uso de programa (facilísima mediante software) y la retirada de equipos informáticos donde proceda, para que otros, que están esperando como agua de mayo poder sufrir, aprovechen las ventajas que su propia reflexión y la lógica del programa les va a aportar.

Hasta donde conozco y salvo honrosas excepciones, en este caso de la informática, me parece que da peor resultado (no porque sea peor ni porque todas las situaciones sean asimilables) la "sastrería a medida" que el "prêt-à-porter", aunque este último suponga en algún caso, para el sastre tener que subir los bajos o cortar la manga, o ponerse unos tirantes el propietario (que son los ajustes necesarios para las situaciones específicas de cada Centro, no para el concepto de fondo).

- Y es que, por mucho que nos empeñemos, la lógica funcional que implica un concepto (el de la Atención Primaria como filosofía y método), es muy superior a las diferencias operativas que implica una situación ("es que nuestro Centro es diferente..."). Es por ello por lo que abogo por que la priorización ante la informática se realice exclusivamente por razones de desarrollo funcional de los Centros en los que se aborde.

Fernando A. Alonso López

Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria
E-mail: alfa58@nexo.es

CARTAS AL DIRECTOR

¿Cuál es el papel de la teoría del caos?

Sr. Director: Recientemente, se ha publicado en su revista un editorial sobre caos y predicción médica¹. Queremos destacar el interés del citado trabajo, ya que es necesario reflexionar sobre la importancia que tiene la «capacidad de predecir» el desarrollo de ciertas enfermedades en personas concretas, con la intención de analizar las múltiples limitaciones del método científico, valorando la existencia de modelos explicativos alternativos.

Tradicionalmente, la investigación biomédica explica el comportamiento de un sistema orgánico dividiéndolo en componentes individuales y estudiando éstos de forma independiente hasta el mínimo detalle para después describirlos mediante la estadística. Sin embargo, ésta es insuficiente cuando se intenta predecir el comportamiento del sistema biológico como un todo complejo desde la integración de sus componentes. B. Mandelbrot contribuyó al inicio de una nueva teoría que explica muchos patrones de la naturaleza, la denominada teoría del caos.

No sólo algunos fenómenos naturales se comportan de forma caótica, sino que, incluso, en diversos estados patológicos la observada oscilación caótica se ve alterada². Característicamente, en sistemas no lineales mínimos cambios pueden conllevar inesperados efectos. La estrategia reduccionista falla porque los componentes de un sistema interactúan entre sí. Al contrario de la creencia clásica, que postula que el organismo sano busca lograr un estado continuo estable, la dinámica del caos explica la salud lejos del equilibrio³. Muchos órganos enfermos destacan por presentar una dinámica menos compleja de la que tienen en condiciones de salud. De hecho, la simplificación del sistema enfermo parece ser común a numerosas patologías.

Así, este modelo proporciona ideas relevantes para la epilepsia. Si los rasgos anormales que provocan el inicio de una crisis epiléptica están crónicamente presentes, ¿por qué no está el cerebro epiléptico en constante estatus? Deben existir cambios cuantitativos que transforman el funcionamiento normal del cerebro a

uno que irrumpe de pronto en crisis. El análisis de la actividad cerebral demuestra, en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, que la transición de estado preictal a ictal se asocia con un cambio en la medida del caos, pasando las oscilaciones de las ondas del EEG de un estado más complejo a otro más simple⁴. Estos cambios se observan varios minutos antes de la crisis, pudiendo predecir su comienzo con tiempo suficiente para una intervención terapéutica. Los índices de caos pueden usarse también como test no invasivo, específico de enfermedad cardíaca, y ser un indicador de inminente fibrilación ventricular⁵. En otro estudio se analizaron los intervalos entre ondas Q de un Holter realizado en sujetos con insuficiencia cardíaca congestiva. Se observó una menor complejidad en las medidas (menor amplitud y menor frecuencia) de las oscilaciones del ECG en comparación con el grupo control⁶.

Se ha detectado la presencia de oscilaciones caóticas incluso en células cultivadas de carcinoma de próstata⁷. Se piensa que en la carcinogénesis existe una pérdida de complejidad de los patrones de crecimiento celular⁸.

Se ha desarrollado una nueva técnica que se centra en controlar el caos. Este método requiere sólo la capacidad de observar el comportamiento caótico del sistema y aplicarle pequeños y breves cambios⁹.

Por último, queremos destacar que existen analogías entre la teoría del caos y la perspectiva de la práctica general diaria¹⁰. Un sistema tan complejo, como es la salud de un individuo, consiste en la interacción de múltiples variables, algunas conocidas y medibles pero muchas otras incluso desconocidas. Estamos inmersos en un medio ambiente lleno de incertidumbres donde el modelo tradicional reduccionista reconoce no poder dar todas las respuestas necesarias a cada escenario. Parece que la teoría del caos ofrece una alternativa real aplicable al futuro de la investigación en las ciencias biomédicas.

M.A. Caballero Martín,
U. Barcik, R. Nieto Gómez
y S. Álvarez Montero

Centro de Salud de Torrelozón (Madrid).

1. Trilla A. El caos y la predicción médica. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 619-620.
2. Coffey DS. Self-organization, complexity and chaos: the new biology for medicine. *Nature Med* 1998; 4: 882-886.
3. Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 1996; 347: 1312-1314.
4. Schwartzkroin PA. Origins of the epileptic state. *Epilepsia* 1997; 38: 853-858.
5. Weiss JM, Garfinkel A, Spano ML, Ditto WL. Chaos and chaos control in biology. *J Clin Invest* 1994; 93: 1355-1360.
6. Poon CS, Merrill CK. Decrease of cardiac chaos in congestive heart failure. *Nature* 1997; 389: 492-495.
7. Posadas EM, Criley SR, Coffey DS. Chaotic oscillations in cultured cells: rat prostate cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 3682-3688.
8. Sedivy R. Chaodynamic loss of complexity and self-similarity in cancer. *Med Hypotheses* 1999; 52: 271-274.
9. Schiff SJ, Jerger K, Duong DH, Chang T, Spano ML, Ditto WL. Controlling chaos in the brain. *Nature* 1994; 370: 615-620.
10. Griffiths F, Byrne D. General practice and the new science emerging from the theories of «chaos» and complexity. *Br J Gen Pract* 1998; 48: 1697-1699.

La experiencia de la «semana sin humo» en un centro de salud

Sr. Director: La «semana sin humo», que se celebró entre los días 20 de mayo y 2 de junio, ha sido un proyecto de la semFYC organizado por el Grupo de Abordaje del Tabaquismo (GAT) y la Vocalía de Prensa, que contaron con la colaboración especial del PAPPS a través de su red de centros¹. Los objetivos de esta semana fueron sensibilizar a los fumadores acerca de la importancia de dejar de fumar, recordarles el papel de su médico de familia y redoblar los esfuerzos de los profesionales para ofrecer consejo y soporte a los fumadores que desean abandonar el tabaco. Las actividades de la semana se apoyaron también en torno al Día Mundial Sin Tabaco, que celebra cada 31 de mayo la Organización Mundial de la Salud. El primer paso que se dio en el centro, una vez

CARTA AL EDITOR

Interrelación entre el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), la generación de trombina y el sistema antigénico ABO

Interrelation between activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin generation and ABO antigenic system

T. Iturbe Hernández, R. Cornudella Lacasa, A. Arruga, R. de Miguel Olmeda*, M. Gutiérrez Martín

Servicios de Hematología y de Traumatología del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.

Palabras clave: tiempo de tromboplastina parcial activado, F1 + 2, sistema sanguíneo ABO, factor VIII, fenotipo de riesgo trombótico.
Key words: activated partial thromboplastin time, F1 + 2, ABO blood system, factor VIII, thrombotic risk phenotype.

1 - Sr. Director: El TTPA es una prueba coagulométrica que explora la vía intrínseca de la cascada coagulativa, por lo que se emplea en el control del tratamiento con heparina¹.

Por otra parte, es bien conocido que la concentración basal de factor VIII (F VIII) y factor von Willebrand (F vW) en sujetos con grupo sanguíneo O es significativamente inferior a la de otros grupos del sistema ABO, sobre todo respecto del grupo A². En este sentido, en un trabajo efectuado en 79 pacientes candidatos a artroplastia de cadera (n = 53) o rodilla (n = 26), con una edad media de 65 años y una distribución por sexos de 49 mujeres y 30 varones, hemos comunicado la existencia de una importante elevación de un indicador de generación de trombina, como es el fragmento 1 + 2 de la protrombina (F1 + 2), en los enfermos pertenecientes a grupos sanguíneos distintos de O (n = 41, todos ellos de grupo A), en comparación con los que poseían el grupo O (n = 38)³.

18 - Partiendo de lo anterior, estudiamos en la misma muestra de pacientes quirúrgicos con alto riesgo trombótico el grado de relación que pudiera darse entre el TTPA y el F1 + 2 preoperatorios en función del genotipo implicado en la expresión de cada grupo antigénico eritrocitario del sistema ABO tal y como se muestra en la tabla I.

Nuestros resultados sugieren que el grupo sanguíneo ABO modifica la correlación negativa existente entre el TTPA y el F1 + 2. Como bien queda reflejado en la tabla, el coeficiente de correlación entre ambas variables fue claramente mayor en los sujetos homocigotos para el alelo que codifica el grupo A (o sea, A/A) que en los heterocigotos (con genotipo A/O); para los individuos de genotipo O/O, en cambio, dicha correlación fue casi nula.

Este comportamiento tal vez sea debido a la ya referida participación de los genes del sistema antigénico eritrocitario ABO en el control de los niveles de F VIII y F vW⁴, por lo que la mayor concentración plasmática de dichos factores procoagulantes en sujetos de grupos distintos del O justificaría un aumento en la producción de trombina (niveles de F1 + 2), paralelamente al acortamiento del TTPA.

A pesar de que el TTPA es una prueba analítica sujeta a un alto índice de variabilidad, su acortamiento de forma acusada ha sido señalado por Reddy et al⁵ como un factor pronóstico de mayor morbimortalidad y predictor de trombosis o hemorragia. Además, el bajo grado de reactividad del TTPA ante la acción anticoagulante de la proteína C activada es el fundamento del test utilizado en el despistaje de la resistencia a la proteína C activada (RPCA), principal causa de trombosis primaria; varios autores^{6,7} han identificado al llamado «fenotipo RPCA», es decir, un test de *screening* positivo pero sin mutación genética de base, como un factor de riesgo independiente para la trombosis venosa, siendo un exceso de F VIII circulante^{7,8} una de las posibles etiologías de la denominada «RPCA adquirida». Además, se ha comunicado recientemente que los individuos de grupo O y con la mutación factor V Leiden, están especialmente protegidos frente a posibles eventos trombóticos con respecto a otros grupos sanguíneos¹⁰.

60 - Finalmente, quisiéramos señalar la concordancia de nuestro trabajo con los resultados preliminares del proyecto GAIT (del inglés «Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia») cuyo objetivo principal es la localización y caracterización de los genes implicados en la trombosis⁹. En dicho proyecto se han estudiado a varias generaciones pertenecientes a diferentes familias con historia previa de trombosis primaria, identificándose diferentes fenotipos plasmáticos relacionados con el riesgo de trombosis como los siguientes: RPCA (es decir, un TTPA anormal-

Recibido: 6-IV-00.

Aceptado por el editor Justo Aznar el 19-IV-2000.

Correspondencia: Teodoro Iturbe Hernández. Servicio de Hematología. Sección de Coagulación. Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza.

Tabla I

Valores medios del TTPA y del F1 + 2 y coeficientes de correlación entre ambas variables para los diferentes grupos del sistema antigénico ABO.

Grupo sanguíneo ABO considerado	Valor medio del TTPA (en segundos)	Valor medio del F1 + 2 (en nmol/L)	Coefficiente correlación entre ambas variables
Grupos O y A (n = 79)	30,2	2,04	-0,20
Grupo O (n = 38)	30,8	1,7	-0,08
Grupo A (n = 41):	29,7	2,3	-0,35
Grupo A - heterocigotos (genotipo: A/O); (n = 29)	29,4	1,72	-0,14
Grupo A - homocigotos (genotipo: A/A); (n = 12)	29,1	3,79	-0,56

mente corto frente a la PC activada), factores VIII y vW (ambos en ligamiento genético con el sistema ABO²), factores IX, XI, XII (todos ellos de la vía intrínseca), y la generación de trombina (o sea, el F1 + 2).

BIBLIOGRAFÍA

- Miletich JP. Activated partial thromboplastin time (Chapter L34). In: Beutler E, Lichtmann MA, Coller BS, Kipps TJ, editors. Williams Hematology, 5th ed. New York: McGraw-Hill 1995. p. L85-L86.
- Wautrecht JC, Galle C, Motte S, Dereume JP, Dramaix M. The role of ABO groups in the incidence of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1998;79:688-9.
- Iturbe T, Cornudella R, De Miguel R, Varo MJ, Gutiérrez M. ABO blood group and improvement of preoperative fragment prothrombin 1, 2 in orthopaedic surgery. *Lancet* 1999;353:2158.
- Blann A, Daly RJ, Amiral J, Rosendaal FR. The influence of age, gender, ABO blood group on soluble endothelial cell markers and adhesion molecules. *Br J Haematol* 1996;92:498-500.
- Reddy NM, Hall SW, MacKintosh FR. Partial thromboplastin time. Prediction of adverse events and poor prognosis by low abnormal values. *Arch Intern Med* 1999;159:2706-10.
- Tirado I, Mateo J, Oliver A, Borrell M, Souto JC, Fontcuberta J. Patients with venous thromboembolism have a lower APC response than controls. Should be regarded as a continuous risk factor for venous thrombosis? *Haematologica* 1999;84:470-1.
- De Visser MCH, Rosendaal FR, Bertina RM. A reduced sensitivity for Activated Protein C in the absence of Factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood* 1999;93:1271-6.
- Henkes CMA, Bom VJJ, Van der Meer J. Lowered APC-sensitivity ratio related to increased factor VIII-clotting activity. *Thromb Haemost* 1995; 74:1198-9.
- Souto JC. Proyecto GAIT. Resultados del análisis de fenotipos. VII Symposium Internacional sobre los avances metodológicos en el diagnóstico de la trombofilia. Madrid: 1999 (Abstract).
- González Ordóñez AJ, Medina Rodríguez JM, Martín L, Álvarez V, Coto E. The O blood group protects against venous thromboembolism in individuals with the factor V Leiden but not the prothrombin (factor II G20210A) mutation. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1999;10: 303-7.

CARTAS AL EDITOR

Falso positivo en los análisis de anfetamina urinaria debido a penicilina G benzatina

F. J. García*, M. M. Velert**, M. T. Urchueguía*.

*Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

**Centro de Investigación. Hospital La Fe. Valencia

Palabras clave: EMIT, anfetamina.

Key Words: EMIT, amphetamine.

A - Sr. Editor:

En los últimos meses hemos detectado un grupo de pacientes -los tres primeros casos de forma casual y los siguientes como comprobación de los primeros- en los que de forma sistemática la determinación de anfetaminas o sus metabolitos urinarios se positivizaban tras su procesamiento por el sistema EMIT (Enzimoimmunoensayo multiplicativo) d.a.u. de Syva, sin que existieran antecedentes o manifestaciones clínicas, ni siquiera la sospecha de su consumo o intoxicación accidental. El único factor común en ellos fue el tratamiento a medio o largo plazo con penicilina G benzatina (PGB) a diferentes dosis por infección estreptocócica activa o reagudizada o por otros agentes sensibles. El falso positivo fue ratificado al procesar las muestras mediante cromatografía gaseosa y espectrometría de masas y objetivar la ausencia de estas sustancias. De la misma forma, se comprobó la existencia del derivado penicilínico mediante HPLC durante el periodo que duró la positividad del enzimoimmunoensayo, y que osciló entre 3 y 9 semanas desde su detección (tabla I). No pudo establecerse ninguna correlación entre la duración de este intervalo de tiempo y la dosis de PGB acumulada en los últimos 60 días, ni tampoco entre las concentraciones del antibiótico y del falso positivo anfetamínico urinarios.

- 24 - El enzimoimmunoensayo de EMIT permite la detección de drogas de abuso o sus metabolitos en orina de una forma sencilla y rápida, ofreciendo una determinación semicuantitativa, con estabilidad de sus curvas de calibración, un cutoff relativamente bajo, con coeficientes de variación inferiores al 5% en la mayoría de las revisiones consultadas^{1,4}. Su especificidad de sustrato queda sin embargo por debajo de otras técnicas como los inmunoensayos de polarización

o extinción de fluorescencia o la interacción cinética de micropartículas en solución⁵. Así, está documentada la aparición de falsos positivos en la detección de benzodiazepinas como el flunitrazepam y oxazepam⁶, alucinógenos como la dietilamida del ácido lisérgico⁶, barbitúricos como el fenobarbital⁷, derivados del cannabis como la marihuana⁸ y opiáceos como la morfina⁹.

Entre el 60 y el 90% de una dosis intramuscular de penicilina G se elimina por el riñón sólo una hora después de su administración. La PGB es una suspensión acuosa de la sal que combina un mol de una base de amonio y dos moles de penicilina G, resultando la N,N'-dibenziletildiamina dipenicilina. La sal en sí es soluble en agua sólo hasta el 0,02%, con lo que el antibiótico se absorbe muy lentamente de sus depósitos intramusculares produciendo la mayor duración de efectos de todas las penicilinas de acción prolongada disponibles. Su duración promedio de actividad antimicrobiana en plasma es de 26 días. Su disponibilidad enteltecida condiciona su presencia en orina de forma prolongada. En el 100% de los pacientes tratados con una dosis única de 1,2.106 U de PGB se detecta en orina al cabo de 12 semanas^{11,12}.

La similitud en las cadenas laterales de la PGB con el extremo fenilo-terminal de la fenilisopropanolamina (α-metil-feniletilamina) probablemente condicione la unión competitiva del antibiótico con el anticuerpo del EMIT, desplazando la anfetamina marcada y desencadenando esta la reacción enzimática acoplada. Este falso positivo, que no fue objetivado con otras penicilinas, ya ha sido comunicado en una ocasión para la PGB¹³, así como para otros agentes, como quinolonas¹⁴, buflomedil¹⁵, tolmetina¹⁶ y sprays nasales descongestivos¹⁷.

64 - La comunicación constante entre laboratorio y clínicos debe prevenir posibles incongruencias secundarias a circunstancias en principio tan imprevisibles como las mentadas. El clínico debe advertir de los probables focos endógenos o exógenos generadores de interferencias, y el analista informar sobre los rangos de referencia de las sustancias detectadas, así como la sensibili-

Correspondencia: M^a Mar Velert Vila
Av. Archiduque Carlos nº111, pta. 14
46014-Valencia
Tfno: 963.78.73.67

Tabla I

Listado de pacientes estudiados, con las dosis de PGB, duración del falso positivo, pico máximo detectado del mismo y concentración de antibiótico en orina en ese momento

Sexo Edad	Diagnóstico	Dosis PGB acumulada en 60 días	Otros agentes en el mismo periodo	Otros A TB en el mismo periodo	Intervalo desde última dosis de PGB	[Anfetamina urinaria] Mx	Duración del falso positivo	[PGB urinaria]
1 V/4	Amigdalitis repetición	2,4·10 ⁶ U	Ibuprofeno Ketotifeno	PG procaína PG potásica	8 días	46 mg/ml	6 semanas	0,12 U/ml
2 V/11	Amigdalitis aguda	0,6·10 ⁶ U	Paracetamol Cetirizina	Claitromicina	6 días	33 mg/ml	3 semanas	0,26 U/ml
3 V/4	ASLO >1.000	1,8·10 ⁶ U	Ketotifeno	PG procaína PG potásica	5 días	22 mg/ml	3 semanas	0,09 U/ml
4 V/5	Amigdalitis repetición	3,0·10 ⁶ U	Teofilina Salbutamol	PG procaína PG potásica	10 días	61 mg/ml	8 semanas	0,21 U/ml
5 V/47	Agudización fiebre reumática	2,4·10 ⁶ U	Amilorida Enalapril	-	14 días	92 mg/ml	5 semanas	0,22 U/ml
6 M/32	Sífilis primaria genital	4,8·10 ⁶ U	-	Ceftriaxona	12 días	41 mg/ml	9 semanas	0,17 U/ml
7 M/19	Amigdalitis aguda	1,2·10 ⁶ U	Diclofenaco	Amoxicilina	3 días	50 mg/ml	4 semanas	0,15 U/ml
8 M/11	Piodermitis estreptococcica	2,4·10 ⁶ U	Deflazacort Lansoprazol	-	5 días	78 mg/ml	6 semanas	0,27 U/ml

dad y especificidad del método empleado. En cualquier caso, los resultados positivos obtenidos en un método de screening como el nuestro deben ser confirmados por otra técnica de referencia.

Bibliografía

- Smith Kielland A, Skuterud B, Morland J. Urinary excretion of amphetamine after termination of drug abuse. *J Anal Toxicol* 1997; 21: 325-9.
- Singh J. Reagent lot-to-lot variability in sensitivity for amphetamine with the Syva Emit II Monoclonal Amphetamine/Metamphetamine assay. *J Anal Toxicol* 1997; 21: 174-5.
- Von Meyer L, Hanseler E, Lardet G, Scholer A, Sieghart W. European multicentre evaluation of the analytical performance of the Abbott AxSYM Abused Drugs Assays. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 133-40.
- Braithwaite RA, Jarvie DR, Minty PS, Simson D, Widdop B. Screening for drugs of abuse. I: Opiates, amphetamines and cocaine. *Ann Clin Biochem* 1995; 32: 123-53.
- Beck O, Lin Z, Brodin K, Borg S, Hjemdahl P. The online screening technique for urinary benzodiazepines: comparison with EMIT, FPIA, and GC-MS. *J Anal Toxicol* 1997; 21: 554-7.
- Cody JT, Valtier S. Immunoassay analysis of lysergic acid diethylamide. *J Anal Toxicol* 1997; 21: 459-64.
- Nordt SP. Butalbital cross-reactivity to an Emit assay from phenobarbital. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 254-5.
- Fortner N, Fogerson R, Lindman D, Iversen T, Armbruster D. Marijuana positive urine test results from consumption of hemp seeds in food products. *J Anal Toxicol* 1997; 21: 476-81.
- Huestis MA, Mitchell JM, Cone EJ. Detection times of marijuana metabolites in urine by immunoassay and GC-MS. *J Anal Toxicol* 1995; 19: 443-9.
- Meatherall R, Dai J. False positive EMIT II opiates from ofloxacin. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 98-9.
- Wright WW, Welch HW, Wilner J, Roberts EF. Body fluid concentrations of penicillin following intramuscular injection of single doses of benzathine penicillin G and/or procaine penicillin G. *Antibiotic Med Clin Ther* 1959; 6: 232-41.
- Daniels ED, Pettifor JM. Lack of degeneration of penicillin in urine during storage of specimens for up to twelve weeks. *J Pharm Pharmacol* 1996; 48: 880-1.
- Berthier M, Bonneau D. Benzathine as a cause for a false-positive test result for amphetamines. *J Pediatr* 1995; 127: 669-70.
- Lora Tamayo C, Tena T, Rodríguez A. High concentration of ciprofloxacin in urine invalidates EMIT results. *J Anal Toxicol* 1996; 20: 334.
- Papu P, Rocchi L, Mainardi C, Donzelli G. Bufomedil interference with the monoclonal EMIT d.a.u. amphetamine/metamphetamine immunoassay. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 369-70.
- Joseph R, Dickerson S, Willis R, Frankenfield D, Cone EJ, Smith DR. Interference by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in EMIT and TDx assays for drugs of abuse. *J Anal Toxicol* 1995; 19: 13-7.
- Poklis A, Moore KA. Response of EMIT amphetamine immunoassay to urinary desoxyephedrine following Vicks inhaler use. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 89-94.

CARTAS AL DIRECTOR

Accesos vasculares transitorios para HD: duración y complicaciones de los catéteres centrales en nuestra unidad

Rafael Pérez Doctor
Encarnación Ortega Aranda

Centro de Diálisis Sierra Este. Sevilla

4 - Sra. Directora:

La presencia de un número considerable de catéteres centrales en nuestra unidad, nos llevó a la realización del presente trabajo.

Los catéteres venosos centrales son un acceso vascular temporal válido para la realización de la hemodiálisis. Su utilización está entre otras indicada en el fracaso renal agudo y en la insuficiencia renal crónica en aquellas situaciones en las que el paciente carece de un acceso definitivo.

Sin embargo, un catéter central no está exento de complicaciones que pueden resultar más o menos graves. Entre estas últimas se han descrito casos de trombosis, venosas profundas, estenosis, infecciones, etc. y por otra parte, existen otro tipo de incidencias menos graves pero que pueden comprometer la calidad de la diálisis como son un flujo sanguíneo insuficiente, acodamientos y exteriorizaciones.

Todas estas complicaciones van a estar directamente relacionadas con el catéter, o bien con el propio paciente y por supuesto con la patología cardiovascular asociada tan frecuentemente origen de la insuficiencia renal.

En nuestro caso, hemos valorado la variable Diabetes Mellitus como posible factor de riesgo relacionado con la duración y complicaciones de los catéteres.

Así pues, nos marcamos 3 objetivos;

1.- Establecer la duración y causas de retirada de los catéteres centrales en nuestra unidad.

2.- Estudiar la variable Diabetes Mellitus en relación con la duración y complicaciones de nuestros catéteres.

3.- Valorar la eficacia del protocolo de manejo de catéteres llevado a cabo en nuestra unidad en relación con el objetivo n.º 1.

MATERIAL Y MÉTODO

3.1 Estudiamos prospectivamente todos los pacientes portadores de catéteres centrales en nuestra unidad durante 1 año, de Septiembre de 1998 a Septiembre de 1999.

Se analizaron la edad, sexo, presencia o no de Diabetes Mellitus, tipo de catéter, localización, duración, motivo de retirada y agente causal en caso de bacteriemia asociada a infección del catéter.

El protocolo de manejo y desinfección de los catéteres fue el siguiente.

Previo a la diálisis se hace una valoración del punto de inserción y grado de exteriorización del catéter. A continuación, se retira el protocolo de heparinización y se infunden 20cc. de suero salino heparinizado por cada rama.

Postdiálisis, se hace una limpieza de las ramas externas del catéter con clorhexidina diluida con suero salino en una proporción 1:20.

Seguidamente se pone el protocolo de heparina: 20cc de suero heparinizado por cada rama más el volumen de cebado de heparina al 5%.

Se realiza cura aséptica de la zona con clorhexidina y povidona yodada líquida y en pomada.

Por último se procede a la fijación del catéter tratando de evitar acodamientos.

El análisis estadístico utilizado fue la distribución de frecuencias para las variables cualitativas y cuantitativas que se expresan como la media y la desviación estándar.

RESULTADOS

Se emplearon un total de 69 catéteres (45 en yugular y 24 en femoral) en 25 pacientes (14 hombres y 11 mujeres).

Correspondencia:
Rafael Pérez Doctor
C/. Fray Serafín de Ansejo, 7 - 6.ª-D
41006-SEVILLA

es decir una media de 2'76 catéteres por paciente, y con una edad media de la población de 60.3 ± 17.3 años (rango 78-16).

El porcentaje de pacientes diabéticos fue del 40%.

Todos los catéteres empleados fueron de Poliuretano y de 1 sola luz.

En cuanto a la duración, la media de todos los catéteres fue de 22.1 ± 123.2 días (mediana: 14); y en función de la localización, la media fue de 24.9 ± 26 días (mediana: 14) para los yugulares y 16.8 ± 15.2 días (mediana: 13) para los femorales.

Las complicaciones o incidencias que con más frecuencia llevaron a una retirada de los catéteres fueron: el 21.3% por flujo sanguíneo insuficiente, el 30.4% por exteriorizaciones parciales, el 7.2% por exteriorizaciones totales, el 31.8% por uso de un acceso definitivo, un 2.8% por infección, un 2.8% por cuadro febril sin bacteriemia documentada, 0% por trombosis del catéter, un 1.4% se retiraron durante un ingreso hospitalario y 1 caso de éxitus que supuso el 1.4%.

Valorando el porcentaje de catéteres que ha requerido su retirada por flujo sanguíneo insuficiente obtenemos que han sido el 33% para los yugulares frente al 66% para los femorales.

Al valorar las complicaciones entre pacientes diabéticos y no diabéticos obtenemos los siguientes resultados:

No Diabéticos %	Complicaciones	Diabéticos %
18.9%	Flujo Insuficiente	25%
32.4%	Uso Acceso Definitivo	31.2%
2.7%	Infección	3.1%
2.7%	Fiebre sin Bacteriemia	3.12%
0%	Trombosis del catéter	0%
0%	Retirada en hospital	3.1%
0%	Éxitus	3.1%

Por último, la duración media de los catéteres entre pacientes diabéticos y no diabéticos fue de 19.6 ± 18.7 días (mediana: 11) y 24.2 ± 26.2 días (mediana: 15) respectivamente.

39

Así pues, las CONCLUSIONES obtenidas fueron las siguientes:

1. - Los resultados obtenidos en cuanto a duración y complicaciones asociadas, nos revelan valores similares a otras series descritas. Sin embargo, la baja incidencia de infecciones pone de manifiesto la eficacia del protocolo de manejo y desinfección de catéteres llevado a cabo en nuestra unidad.

2. - La duración media en vena Yugular es de 24.9 días, superior a la femoral (16.8 días), así como el 33% de catéteres yugulares que ha dado problemas de flujo frente al 66% de catéteres femorales, hacen de la vena yugular el lugar de 1.ª elección a la hora de implantar un catéter venoso central en nuestro centro.

3. - En nuestro estudio no encontramos diferencias entre pacientes diabéticos y no diabéticos y las complicaciones asociadas; no obstante se trata de una muestra pequeña para poder extraer conclusiones definitivas.

406

BIBLIOGRAFÍA

1. - Y. Marlasca y colaboradores: Accesos vasculares para hemodiálisis: Complicaciones de los catéteres centrales en nuestra unidad. Libro de comunicaciones del XXII congreso de la SEDEN. Santander, pp. 142-145, 1997.

2. - D. Contreras y colab.: Análisis de las complicaciones y duración de los catéteres temporales para hemodiálisis. Libro de comunicaciones del XXII congreso de la SEDEN. Santander, pp. 159-162, 1997.

3. - F. J. Borrego-Utiel y colab.: Catéteres femorales como acceso vascular para hemodiálisis crónica en pacientes ambulatorios. Nefrología. Vol. XVI. Núm. 5. 1996.

4. - J. Ojeda Diepa y colab.: Prevención de la infección del acceso vascular externo (AVEx) para hemodiálisis. Resultados preliminares. Libro de comunicaciones del XXIII congreso de la SEDEN. Sevilla, pp. 29-33, 1998.

5. - R. Fernández y colab.: Cuidados de enfermería en catéteres de larga permanencia para hemodiálisis. Libro de comunicaciones del XXIII congreso de la SEDEN. Sevilla, pp. 116-120, 1998.

6. - J. Andrés, C. Fortuny: Cuidados de enfermería en la insuficiencia renal. 1994.

138 J. Estimado compañero:

He leído con particular placer el artículo *«La generación del 98: tres anécdotas odontológicas»* firmado por mi querido amigo Napoleón Catarineu Nieto, aparecido en el vol. 15, nº 2, Diciembre 1999, pág. 563 de *«Archivos de Odontoestomatología»*.

En primer lugar quiero felicitarle por la publicación del citado trabajo que demuestra el interés de su revista hacia las humanidades y la cultura, tan necesarias para enriquecer una profesión como la nuestra, a veces demasiado limitada por la técnica y el ejercicio manual; y en segundo lugar, naturalmente, felicitar al autor por tan primoroso relato, ante el cual, no sabe uno si resaltar el argumento (jugoso) de las anécdotas o la forma de contarlas.

Maravillosa la del esperpéntico Barrantes y oportunísimo el rescate del poema de Vital Aza, quien, por cierto, fue Gobernador del Club Rotario de Madrid y muy amigo de D. Florestán Aguilar, el creador de la odontología en España y rotario, también, eminente.

Sin embargo la segunda anécdota, la que se refiere a D. Cayetano Triviño no es del todo exacta.

22 — Curiosamente yo también caí en el mismo error hace
23 — muchos años cuando conocí la existencia del librito *«Muestras, artículos y poesías»* (Madrid, 1892) firmado por Cayetano Triviño.

Creí, igual que el Dr. Catarineu, que el responsable de la obre era D. Cayetano Triviño y Portillo, el creador del título de *Cirujano Dentista en 185*, autor de *«Cirujano Dentista, etc.»*

Sin embargo, en el año 1991, tuve el honor de ser invitado, con motivo de la celebración de Santa Apolonia, a dar una conferencia en Asturias y allí conocí a dos descendientes de D. Cayetano (D. Juan y D. Luis) uno de los cuales, por cierto, D. Juan Triviño Vinck, recibió el Diploma de Colegiado Honorífico.

Así supe que el autor del libro *«Muestras, artículos y poesías»* no era D. Cayetano Triviño y Portillo, sino su hijo, Cayetano Triviño Fernández, nacido en 1865 en Madrid, quien a los 21 años, en 1886, obtuvo el título de *Cirujano Dentista* en la capital de España.

D. Cayetano, el patriarca, tuvo nada menos que



Figura 1. Título de *Cirujano Dentista* de D. Cayetano Triviño Fernández.

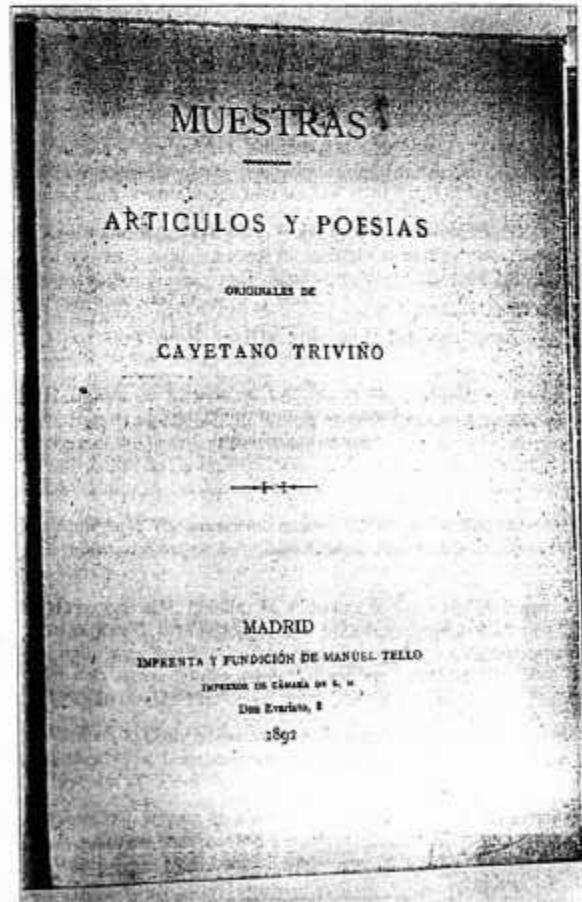


Figura 2. Portada del libro *«Muestras, artículos y Poesías»* de D. Cayetano Triviño Fernández.

24 hijos, tres de los cuales fueron dentistas (Alfonso, Cayetano y Juan) amen de otros dos yernos (Foure y Monroy).

A finales del siglo XIX Cayetano y Juan tras la muerte de su padre en 1899 se fueron a Asturias, en 1900 al menos, ya estaban asociados en Oviedo (Corrida 89 y San Francisco 16) y en Gijón (Corrida 83).

Años más tarde Cayetano se quedó en Gijón (Plaza de S. Miguel 11) y Juan en Oviedo (Mendizabal 3).

No conozco el segundo libro de Cayetano *Crudezas*, mencionado por el Dr. Catarineu, pero significativamente está editado en Gijón en 1901, año en el que residía, como hemos visto, en la hermosa ciudad asturiana.

En estos momentos ejercen en Gijón dos descendientes de la saga, los doctores Luis Roberto y Antonio Triviño. Seguramente ellos podrían ofrecernos más datos sobre el personaje en cuestión.

60 -
61 -

Y nada más que felicitar al Dr. N. Catarineu Nieto

por su excelente aportación histórico-literaria en la que, además de erudición, ha sabido destilar unas gotas de nostalgia por la muerte anunciada de la Estomatología en España.

139

A este respecto le recordaré lo que dijo precisamente D. Juan Triviño Vinck en 1991 al recoger Llanes el título de Colegiado de Honor: «En 1944 obtuve el título de Odontólogo... y en 1950, con grandes sacrificios, el de médico... porque entonces nuestra profesión había adquirido el rango de especialidad médica, que mírese como se mire, es el que le corresponde por imperativo de razón, pues la cavidad bucal está tan integrada en el cuerpo humano como pueden estarlo el corazón o cualquiera otra de sus partes...»

Esto lo dijo un descendiente de D. Cayetano Triviño y Portillo, nada menos.

Dr. Julio González Iglesias

**Datos tomados de los Anuarios del Comercio, de la Industria... o Directorio de las 400.000 firmas (Bayily-Bailliere) correspondiente a 1900 y 1910 y del Directorio de Dentistas confeccionado por Florestán Aguilar en 1915.*

Consideraciones acerca de las metástasis cervicales de carcinomas de origen desconocido

4 - Sr. Director:

En relación a la excelente revisión de Olay Gayoso y cols.¹ sobre metástasis cervicales de primario no filiado, querriamos hacer algunas consideraciones:

4 - 1°. Cuando se han revisado grandes casuísticas de cáncer metastásico de origen desconocido (COD) se ha puesto en evidencia que se trata de un diagnóstico con una gran heterogeneidad de cuadros clínicos en los que hay importantes variables como edad, sexo, localización de la enfermedad metastásica, tipo anatomopatológico... lo que no hace recomendable estudiarlos como un conjunto. Como bien se comenta en el editorial del mismo número de la revista², no se pueden comparar pacientes con variables clínicas y pronósticas diversas. Cuanto más homogéneos sean los cuadros clínicos, mejor.

2°. En el caso particular de las metástasis cervicales de origen desconocido, nos parece que el diagnóstico anatomopatológico es un factor fundamental de agrupamiento, de modo que los carcinomas epidermoides deberían ser tratados de forma específica y sin mezclarlos con ningún otro diagnóstico anatomopatológico. Este grupo concreto exige indicaciones exploratorias y terapéuticas distintas al resto de los grupos.

3°. Otro elemento clínico fundamental es la localización. No tienen nada que ver una adenopatía cervical alta con una baja y, desde luego, con una localización supraclavicular. Representan manifestaciones clínicas de tumores con historias naturales diferentes y en los que la rentabilidad diagnóstica y terapéutica también son distintas.

4°. En el trabajo de Olay y cols., la mayoría de los tumores de la muestra eran carcinomas epidermoides, con una localización cervical alta en 79 casos. Estimamos que si se hubiesen separado del resto de los casos para el análisis estadístico, los resultados no habrían sido tan dispersos, permitiendo quizás llegar a conclusiones terapéuticas. Y todavía mejor si se hubiesen eliminado los 9 casos que debutaron con localización en región cervical baja y supraclavicular. Estos 70 pacientes si constituyen una muestra homogénea que hubiese permitido extraer

conclusiones en cuanto a estrategias terapéuticas y supervivencia. Lo que se puede perder en potencia estadística al disminuir el tamaño de la muestra, se gana sobradamente en la posibilidad de sacar conclusiones.

5°. Por último, subrayar el concepto de COD: evidentemente, es aquél en el que se invierte el orden natural de aparición de la enfermedad neoplásica. Se manifiesta primero en N y/o M, pero este requisito es necesario pero no suficiente. La segunda condición es que exista cierta "resistencia" del T primario oculto a dejarse descubrir. Por tanto, aquellos casos en los que exista un intervalo corto (¿menos de 1 mes?) entre el debut clínico y el diagnóstico de T, no deberían ser considerados COD.

59 - 6°. Creemos que la revisión retrospectiva de la propia casuística sigue siendo un instrumento fundamental de enseñanza.

Bibliografía

1. Olay L, Alonso R, Rodríguez R, Canteli M, Alonso A, Prada PJ. Metástasis cervicales de primario no filiado. Análisis de los factores clínico-patológicos y su influencia en el control local y la supervivencia. *Oncología* 1999; 22: 31-39.
2. Arellano A. Metástasis cervicales de origen desconocido. ¿Qué hemos aprendido y cómo debemos utilizarlo en nuestros futuros pacientes? *Oncología* 1999; 22:17-20.

M^{re} M. Gordón Santiago, A. Albero Tamarit,
E. Murillo Capitán, A. Duque Amusco
Servicio de Oncología Médica
Hospital Univ. "Virgen Macarena"
Sevilla

Correspondencia:
Dra. M. M. Gordón Santiago
Avda. Ramón y Cajal n° 51 Blq. 3, 4° Dcha.
E-41005 Sevilla

Estando ingresado y bajo la mencionada pauta tuberculostática, el enfermo sufrió a mediados de marzo de 1999 un agravamiento de su trombocitopenia habitual con un recuento plaquetario de $3 \times 10^9/L$, sin diátesis hemorrágica acompañante. Se realizó aspirado medular de urgencia, objetivándose en el mielograma una serie megacariocítica algo aumentada en número y con elementos celulares en todos los estadios madurativos, además de la ARS previa. Con la sospecha de PTAI, se inició corticoterapia a una dosis diaria de 60 mg de prednisona por vía oral. En pocos días la cifra de plaquetas se situó alrededor de $40 \times 10^9/L$, su valor de base antes de este episodio; posteriormente se procedió al descenso escalonado de los corticoides.

Resulta problemático establecer aquí la causa de la PTAI, pues como ya hemos comentado inicialmente, tanto los SMD como la TBC o el VHC serían capaces de dar cuadros de trombocitopenia autoinmune.

La no utilización de rifampicina (por alergia a la misma) para tratar la TBC, descartaría la posibilidad de trombocitopenia por dicho medicamento descrita profusamente en la literatura (6). La historia politransfusional de nuestro paciente encajaría dentro de la hipótesis formulada por Martín et al. (2), según la cual la práctica transfusional induciría fenómenos autoinmunes en una inmunidad y alterada como la de los SMD. Por último, es plausible que la misma anergia (7, 8) ligada a los SMD haya propiciado un comportamiento más agresivo de la TBC o de la hepatopatía por el VHC, apareciendo la PTAI como una complicación de alguna de las mismas.

M.T. Olave
T. Iturbe
M.A. Fuertes
L. Palomera

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.

REFERENCIAS

1. Mufti GJ, Figs A, Hamblin TJ, Oscier DG, Copplestone JA. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. I. Serum immunoglobulins and autoantibodies. *Br J Haematol* 1986; 63: 143-147.
2. Martín Vega C, Vallespl T, Juliá A, Zuazu J, Torradella M. Anemia hemolítica autoinmune y síndrome mielodisplásico. *Sangre* 1989; 34: 343-346.

3. Pendry K, Harrison C, Geary CG. Myelodysplasia presenting as autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 1991; 79: 133-134.
4. al-Majed SA, al-Homen AK, al-Kassimi FA, al-Zeer A, Kambal AM, Baaqil H. Tuberculosis presenting as immune thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 1995; 94: 135-138.
5. Linares M, Pastor E, Hernández F, Montañud M, Blanquer A. Autoimmune thrombocytopenia and hepatitis C virus infection. *Am J Hematol* 1996; 53: 284.
6. Cordero L, Echániz A, Núñez M, Pereira S, Romero E. Trombocitopenia asociada a rifampicina. *Ann Med Intern* 1999; 16: 269.
7. Bynoe AG, Scott SC, Ford P, Roberts BE. Decreased T helper cells in the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1983; 54: 97-102.
8. Hunt BJ, Andrews V, Pettingale KW. The significance of pancytopenia in military tuberculosis. *Postgrad Med J* 1987; 63: 801-804.

COMPLICACIONES TIROIDEAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN TRATADOS CON RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

Al director:

La notoria prolongación de la supervivencia de los pacientes con enfermedad de Hodgkin (EH) ha permitido observar una serie de complicaciones atribuidas a la radioterapia (Rt) y/o a la quimioterapia (Qt). Entre las atribuidas a la Rt, las complicaciones funcionales e histológicas de la glándula tiroidea se han señalado frecuentemente. Así, el hipotiroidismo subclínico, definido por la elevación de la hormona estimulante de la tiroidea (TSH) y la normalidad de la hormona T4 libre (T4L) y el hipotiroidismo franco, definido por la elevación de la TSH con disminución de la T4L se han observado en el 31 al 78 % de los pacientes y en el 6 al 25 % respectivamente (1-3). Las alteraciones histológicas han incluido hiperplasia focal (88 %), tiroiditis (67 %), carcinoma de tiroides (62 %), alteraciones mixtas: adenomas, nódulos hiperplásicos-nódulos coloides (51 %) y fibrosis (25 %) (4). En relación a la Qt, se ha señalado que los esquemas convencionales no afectan la función tiroidea, sin embargo, éste ha sido un aspecto difícil de evaluar porque la mayoría de los pacientes reciben protocolos combinados de Rt más Qt.

Se han estudiado las complicaciones tiroideas en 25 pacientes tratados por EH en el Servicio de Hematología del Hospital

Universitario de Caracas y en el Centro de Quimioterapia Oncológica entre los años 1985 y 1996. Diecisiete varones y 8 mujeres. La edad promedio al inicio del tratamiento era de 11 años (4 a 36). Los subtipos histológicos: celularidad mixta y esclerosis nodular II para cada tipo (44 %), predominio linfocítico 2 (8 %) y depleción linfocitaria 1 (4 %). Once pacientes (44 %) pertenecían al estadio III, nueve (36 %) al estadio II y 5 (20 %) al estadio I. El tratamiento utilizado fue la combinación de Qt más Rt en 21 pacientes, Rt en 2 y Qt en 2. La duración promedio del tratamiento fue de 10 meses (entre 4 y 28 meses). Los esquemas de Qt fueron EBV (epirubicina, bleomicina, vinblastina) en 9 pacientes, ABV (adriamicina, bleomicina, vinblastina) en 7, ABVD en 3, MOPP en 1 y MOPP-ABVD en 2. Cada paciente recibió entre 4 y 6 ciclos. Los campos de Rt fueron: manto en 8 pacientes, manto con intensificación en zona tumoral cervical en 3, región cervical (zona afectada) en 3, manto en combinación con Y invertida en 8 e Y invertida en 1. En total 22 de los 25 pacientes recibieron Rt en la región cervical. La dosis promedio fue de 2.000 cGy (1.800 a 4.000 cGy).

El intervalo entre el tratamiento y la realización del presente estudio fue de 8 a 126 meses (promedio 66 meses). A cada paciente se le realizó determinación de TSH mediante ensayo radioinmuno métrico no competitivo; mediación de T4L por método de radioinmunoanálisis en fase sólida; determinación y titulación de anticuerpos antimicrosomales tiroideos por método de aglutinación en gel; ecosonograma tiroideo con estimación del volumen de cada lóbulo por medición de los diámetros anteroposterior, longitudinal y transversal multiplicado por 0,523 de cada lóbulo y estimación del volumen tiroideo total por la suma de los resultados de ambos lóbulos. El ecopatrón tiroideo (homogéneo vs heterogéneo) lo definió siempre un mismo observador con equipo ALOKA SSD-500 (Wallington, Conn) y transductor lineal de 7,5 Mhz. Los resultados obtenidos en los 25 pacientes se compararon con los de 25 controles pareados por edad y sexo, cuyos índices de masa corporal no mostraron diferencia significativa con los del grupo en estudio ($p < 0,98$). La comparación entre los valores de TSH sérico, T4L y el volumen tiroideo de ambos grupos se realizó por el método no paramétrico de Wilcoxon (dos colas). La incidencia de anticuerpos microsomales y nódulos tiroideos se comparó mediante prueba exacta de Fisher (dos

colas). Se realizó análisis de regresión lineal entre las dosis de radiación (variable independiente) y el volumen tiroideo y niveles de TSH (variables dependientes). El análisis se llevó a cabo con programa de computación STAT-GRAPHICS versión 6.1.

Once de los 25 pacientes (44 %) presentaron anomalías bioquímicas y/o ecosonográficas tiroideas. De éstos, 8 (32 %) evidenciaron hipotiroidismo subclínico (valor promedio de TSH: 11,98 mU/L y de T4L: 1,2 mg/dL), dos (8 %), hipotiroidismo franco (valor promedio de T4L 0,69 ng/dL). Los promedios de ambas determinaciones para el total de casos y controles se señalan en el cuadro. Todos los pacientes con hipotiroidismo habían recibido Rt en la región cervical (1.800 a 4.000 cGy) y 8 de ellos además Qt.

En 3 de los 25 pacientes (12 %) se detectó enfermedad tiroidea autoinmune, con títulos elevados de anticuerpos antimicrosomales en dos de ellos (1: 409.000). Dos de estos pacientes presentaron hipotiroidismo subclínico y uno tiroidismo franco. El patrón ecográfico fue heterogéneo en 1 y homogéneo en 2, en ninguno se observaron nódulos tiroideos. La frecuencia de anticuerpos antimicrosomales tiroideos en el subgrupo de los 22 pacientes que recibieron Rt cervical no demostró diferencias con el grupo control.

La enfermedad nodular tiroidea también se observó en 3 de los 25 pacientes (12 %), presentándose como bocio multinodular en 2 y nódulo único en 1. En los 3 casos se estableció compromiso funcional tiroideo (hipotiroidismo subclínico en dos y franco en el paciente con el bocio multinodular). El estudio histológico demostró hiperplasia folicular sin evidencia de malignidad en los pacientes con el bocio; en el tercer paciente no se pudo realizar por la localización de la lesión. La incidencia de nódulos tiroideos en el subgrupo de los 22 pacientes que recibieron Rt cervical no demostró diferencias con el grupo control.

El estudio ecosonográfico de tiroides de los 25 pacientes reveló un volumen tiroideo entre 1,52 y 10,84 mL, con un promedio de $4,05 \pm 2,14$ mL, observándose atrofia franca en 6 (24 %). Estos valores fueron inferiores a los del grupo control ($5,13 \pm 2,23$) con una diferencia estadísticamente significativa. Ocho pacientes (32 %) mostraron un ecopatrón heterogéneo frente a ninguno del grupo control. De ellos, 7 pertenecían al grupo de los 10 pacientes con hipotiroidismo (70 %) (ambas diferencias fueron significativas).

Las complicaciones funcionales tiroideas observadas en este grupo de pacientes se corresponden a las señaladas por la mayoría de los investigadores. Sobre lo que se quiere llamar la atención es en los hallazgos ecosonográficos, ya que éste no es un procedimiento rutinariamente utilizado en la evaluación tiroidea de los pacientes con EH tratados con Rt. Creemos, al igual que otros investigadores, que el ecosonograma tiroideo puede representar una herramienta útil para el diagnóstico precoz de las alteraciones de dicha glándula (5, 6).

J.C. Serrano
K. Contreras
L. Insausti*
L. Figueroa
G. Acquatella

Hospital Universitario de Caracas.
Centro de Quimioterapia Oncológica y
Hematología, Ciudad Universitaria Los
Chaguaranos, Caracas, Venezuela.

REFERENCIAS

1. Shalet SM. Disorders of the endocrine system due to radiation and cytotoxic chemotherapy. *Clin End* 1983; 18: 637-659.
2. Hancock S, Cox R, McDougall R. Thyroid disease after treatment of Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 1991; 325: 599-605.
3. Gösdasoblu S, Cavdar AO, Babacan E. Late effects of chemoradiotherapy in pediatric Hodgkin's disease. *J Chemoth* 1995; 7: abstract.
4. Tucker M, Morris J, Boice D. Therapeutic radiation at young age is linked to secondary thyroid cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 2885-2888.
5. Healy JC, Shafford E, Reznick RH, Wed JK, Thomas JM, Bomannji JB et al. Sonographic abnormalities of thyroid gland following radiotherapy in survivor childhood Hodgkin's disease. *Br J Radiol* 1996; 69: 617-623.
6. Hedegus L, Perrild H, Poulsen O. The determination of thyroid volumen by ultrasound and its relationship to body weight, age and sex in normal subjects. *J Clin Endocr Met* 1983; 56: 260-263.

EVALUACION DE UN PROGRAMA DE AUTOTRANSFUSION EN UN HOSPITAL COMARCAL

Al director:

Los procedimientos de donación autóloga, y en concreto el denominado "predepósito", son de sobra conocidos y empleados

en la gran mayoría de centros hospitalarios; a pesar de ello, es también un hecho conocido su aplicación a un menor número de pacientes de los que en teoría podrían beneficiarse de sus ventajas. Entre éstas destacan la prevención de enfermedades infecciosas transmisibles por transfusión, evitar reacciones transfusionales inmunes inmediatas o retardadas así como la inmunomodulación inducida por la transfusión homóloga y una mejora en las condiciones hemorreológicas consecuencia fundamentalmente de la hemodilución y el estímulo de la eritropoyesis por las flebotomías (1, 2). Además los efectos adversos del procedimiento son limitados, siempre que se realice una cuidadosa valoración médica. Son diversas las causas de la infrautilización de los procedimientos de autotransfusión, destacando la ausencia o la escasa implantación de protocolos consensuados por todos los servicios implicados. En nuestro hospital se elaboró un protocolo de donación autóloga en 1995, habiendo obtenido hasta la fecha excelentes resultados. Se adoptaron las normas reflejadas en el Manual Técnico de la AABB (3) en primera instancia y posteriormente las que recomiendan el Comité de Acreditación Transfusional (CAT) (4) y los Estándares de la AABB (5), quedando establecidos como criterios de exclusión la presencia de infección activa, HTA grave, cardiopatía isquémica, epilepsia o embarazo; no hemos excluido a pacientes con neoplasias sólidas. Se han empleado unidades de sangre total con CPD-A como anticoagulante, sin fraccionamiento posterior ni adición de SAG-M (excepto en los casos que han precisado más de 3 unidades) y las unidades no transfundidas son desechadas una vez dado de alta el paciente. Desde la puesta en marcha del protocolo hasta Diciembre de 1999 se han recibido 510 solicitudes de autotransfusión, de las que se han desestimado tras la valoración médica 47 debido a diferentes causas: 6 por cardiopatía isquémica, 4 por accidente cerebral vascular, 4 por epilepsia, 10 por mal acceso venoso, 12 por mala tolerancia a la primera flebotomía y 11 por positividad para marcadores infecciosos. La distribución de los 463 pacientes aceptados según su patología quirúrgica ha sido: 423 candidatos a cirugía ortopédica y 40 a cirugía urológica; en los casos de cirugía raquídea se han programado 5 unidades. En todos los casos se han extraído unidades de sangre total de 450 cc excepto en los casos de pacientes con peso inferior a 50 Kg a los que se han extraído unidades

CARTAS AL EDITOR

Colitis colágena

Martínez-Falero, J.

Madrid.

Palabras clave: colitis colágena.

Key words: collagenous colitis.

Martínez-Falero J. Collagenous colitis. Rev Esp Enferm Dig 2000;92:538-9.

A - Sr. Editor:

La colitis colágena es una enfermedad muy poco frecuente. El curso clínico es de diarrea crónica, con deposiciones líquidas. El estudio histopatológico define una banda colágena, gruesa en la submucosa del intestino grueso.

CASO CLÍNICO

6 - Mujer de 41 años de edad, sin antecedentes patológicos de interés, que desde hace 4 años presenta episodios de diarreas, 4-6 deposiciones diarias líquidas, acuosas, con ligero dolor abdominal en forma de retortijón, sin que se aprecie en las heces ni moco ni sangre. Con frecuencia se acompañan las molestias con sensación de inflazón y gases. Ha perdido 4 kilos de peso en los 2 últimos meses. En la exploración clínica no se encuentra nada anormal. El abdomen es blando, no hay puntos dolorosos y no se palpan organomegalias. Ligero timpanismo a la percusión en hemiabdomen derecho.

Análisis de sangre: el hemograma y la bioquímica son normales. Análisis de heces: coprocultivo, no se encuentran parásitos ni gérmenes. Estudio radiológico: el tránsito digestivo y el enema opaco no evidencian ninguna alteración. Colonoscopia: presenta leve reacción inflamatoria sin ninguna imagen patológica. Se toman varias muestras por biopsia. Estudio histopatológico: Mucosa de intestino grueso. Por debajo del epitelio de revestimiento se observa una banda colágena de unos 20 µm, que la delimita de la lámina propia y en su profundidad discreto infiltrado linfocitario difuso y unas criptas con dotación normal de células caliciformes. Masson x40.

Por la valoración de la historia clínica, exploración y resultado del estudio histopatológico, nuestro juicio diagnóstico es: colitis colágena.

Correspondencia:

JESÚS MARTÍNEZ-FALERO. Joaquín María López, 27, 5.º B, 28015 Madrid.

Recibido: 21-XII-99.

Aceptado: 14-II-00.

DISCUSIÓN

La colitis colágena (CC) se describió por primera vez en 1976 por Lindstrom (1) en un paciente con diarrea crónica, con heces líquidas y que el estudio histopatológico demostró la existencia de un importante material colágeno en la membrana basal de la submucosa del colon. Desde entonces hasta el momento actual son pocos los casos descritos en la literatura (alrededor de 300). La CC se presenta principalmente en mujeres, relación 5:1 con varones, en edades entre 40-60 años (2, 3). Los pacientes no presentan anomalía en el estudio por radiología y colonoscopia (4). El diagnóstico se hace por la histopatología de las biopsias tomadas en varios tramos del colon, en las que es constante la presencia de una capa, entre 20-40 µm de espesor de material colágeno por debajo del epitelio de superficie que se estima que actúa como barrera de regulación para el transporte y absorción del agua y electrólitos (1) a través de la mucosa del colon. En la actualidad la etiopatogenia de la enfermedad es desconocida. Se manejan diversas hipótesis. Se sugiere que sería el resultado de descenso en el recambio de fibroblastos, que permitiría mayor síntesis del colágeno, hasta formar una banda gruesa. También que por isquemia se podría producir déficit de nutrición celular, que favorece el depósito del colágeno. El posible origen inflamatorio se apoya en el hallazgo frecuente de la reacción inflamatoria en la mucosa del colon, que puede estar favorecida por prostaglandinas. Otro mecanismo es el autoinmune, que se basa en el predominio de mujeres que padecen CC, con respuesta de algunos casos a tratamientos con corticoides y en la asociación frecuente con enfermedades consideradas autoinmunes: uveítis, artritis reumatoide, lupus eritematoso (5, 6).

Como es lógico en la CC hay que manejar el diagnóstico diferencial. La mayoría de los casos se etiquetan, en principio, como síndrome de intestino irritable. Después hay que precisar diferencias con la patología de enfermedad inflamatoria intestinal en todas sus variantes.

El estudio histopatológico es el que nos da la clave para el diagnóstico directo y diferencial.

Por no conocerse de manera cierta la etiopatogenia, diremos que no hay ningún tratamiento específico. Se emplea 5-ASA, sulfasalazina, corticoides y se complementa con terapia sintomática, loperamida y dieta blanda. La respuesta a los tratamientos empleados no es significativa. La evolución clínica es variable y hasta el momento no se han descrito casos de malignización. En ocasiones se ha observado relación con toma de AINEs.

75 -

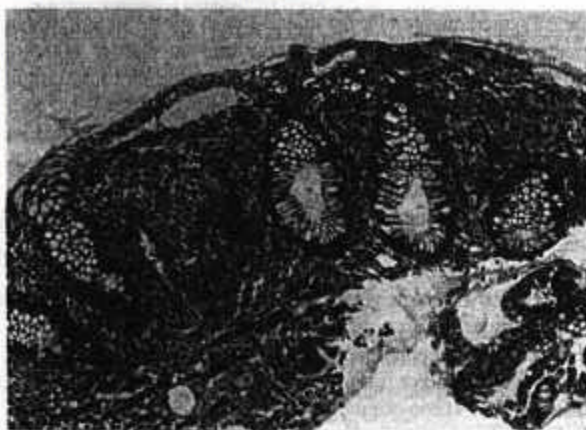


FIG. 1.—Mucosa de intestino grueso. Por debajo del epitelio de revestimiento se observa una banda colágena de unas 20 μ m, que la delimita de la lámina propia y en su profundidad discreto infiltrado linfocitario difuso y unas criptas con dotación normal de células caliciformes. Masson, $\times 40$.

CONCLUSIÓN

Podemos hacer la reflexión que cuando tengamos un paciente, mujer, edad entre 40-60 años con cuadro de diarreas

crónicas acuosas y con coprología normal y radiología y colonoscopia normales, es necesario la toma de biopsias múltiples a distintos niveles del colon. Si aparecen bandas colágenas como las descritas en la figura 1 podemos decir con certeza que se trata de CC porque la histopatología es el único método de diagnóstico de esta enfermedad del colon que es muy poco frecuente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades gastrointestinales. Tomo II. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, SA; 1985. p. 1613-4.
2. Angos R, Idoate MA, Zozaya JM, Muñoz M, Conchillo F. Colitis colágena: estudio clinicopatológico de seis nuevos casos. Rev Esp Enferm Dig 1993;83:161-7.
3. Zaragoza Marcet A, Meseguer García P. Colitis colágena y diarrea crónica. Rev Esp Enferm Dig 1996;88:563-5.
4. Guardia J, Grau JM, Net A. Medicina interna fundamental Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; 1999. p. 533.
5. Castanet J, Lacour JP, Ortone JP. Arthritis collagenous colitis and disease lupus. Ann Intern Med 1994;120:89-90.
6. Fauchart JP, Buyse N, Fallouh R, Favriel JM. A new case of collagenous colitis associated with rheumatoid polyarthritis. Ann Gastroenterol Hepatol (Paris) 1992;28:221-2.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile* secundaria al uso de ciprofloxacino, complicando un primer brote de enfermedad inflamatoria intestinal

Zabala López, S.; Iglesias Quirós, E.; González Heras, S.; Martínez Navarro, C., y Gambaro Royo, B.

Servicio de Medicina Interna. Hospital General «Obispo Polanco». Teruel.

Palabras clave: ciprofloxacino, *Clostridium difficile*, enfermedad inflamatoria intestinal.

Key words: ciprofloxacin, *Clostridium difficile*, inflammatory bowel disease.

Zabala López S, Iglesias Quirós E, González Heras S, Martínez Navarro C, Gambaro Royo B. *Clostridium difficile* associated diarrhoea due to ciprofloxacin complicating the first attack of inflammatory bowel disease. Rev Esp Enferm Dig 2000;92:539-40.

Sr. Editor:

Clostridium difficile (CD) es considerado uno de los patógenos entéricos de origen nosocomial más importantes, y la

Correspondencia:

SERGIO ZABALA LÓPEZ. Pza. La Grama, 5, 1.º F. 44003 Teruel.
E-mail: 222438@cunit.unizar.es

Recibido: 3-XI-99.

Aceptado: 27-III-00.

exposición a agentes antimicrobianos el principal factor de riesgo para el desarrollo de diarrea asociada a CD (DACD). Las quinolonas, por su escaso efecto sobre la flora anaerobia intestinal, inducen con poca frecuencia esta complicación (1). Creemos de interés comunicar otro caso de DACD, relacionado con el tratamiento con ciprofloxacino, en este caso complicando un primer brote de enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Mujer de 29 años de edad sin antecedentes personales de interés. En los últimos 3 meses presentaba deposiciones diarreicas, inicialmente sin productos patológicos, y pérdida de unos 6 kg de peso. En la semana previa a su ingreso nota la presencia ocasional de sangre en heces y fiebre vespertina, siendo ingresada para estudio. La exploración física, bioquímica en sangre y orina, hemograma, Rx de tórax y abdomen no mostraron anomalías significativas. Los coprocultivos e investigación de parásitos en heces resultaron negativos. Inició tratamiento con ciprofloxacino oral a dosis de 500 mg cada 12 horas durante 10 días, con desaparición de la fiebre y disminución del número de deposiciones, siendo dada de alta a los 6 días de su ingreso. A los 5 días de concluir el tratamiento antimicrobiano comienza con dolor

CARTAS AL DIRECTOR



■ Cómo mejorar el acceso de médicos de familia a sus pacientes ingresados: ideas para facilitar la comunicación entre Atención Primaria y el hospital

A. Sr. Director:

Tal como están las cosas, cuando un médico de familia acude a su hospital de referencia para interesarse por un paciente, lo normal es que se sienta como un intruso. Además de indentificarse ante el celador de la entrada, tendrá que dar explicaciones de los motivos de su visita, o tendrá que indagar en qué cama está ingresado su paciente, si no lo hizo antes. Lo habitual es que desconozca el nombre del médico responsable de aquél durante el ingreso, o que deba esperar un tiempo indefinido para conseguir información actualizada de parte de algún médico del hospital, si es que tiene la suerte de conseguir una entrevista en un tiempo razonable. Finalmente, si llega a ponerse en con-

tacto con el enfermo y su familia, cuenta con muchas posibilidades de tener que reconocer ante ellos que no tiene dato alguno sobre el diagnóstico, evolución, pruebas complementarias pendientes o perspectivas de prolongación de la estancia. En no pocas ocasiones es la propia familia la que pone al día al médico en este sentido.

Si a esto añadimos los problemas de desplazamiento, aparcamiento, y carga habitual de trabajo de los médicos de familia, se comprende fácilmente que se produzca una ruptura en la continuidad de la atención, con la consiguiente pérdida para el paciente, el médico de familia, el médico del hospital y el sistema sanitario en su conjunto.

No todos los pacientes ingresados se benefician de la misma forma de una continuidad de la atención por parte de su médico de familia. Para algunos la visita quizá suponga un acontecimiento más o menos anecdótico, especialmente si se trata de ingresos programados, por problemas de poca gravedad o si se trata de pacientes con una buena dotación de recursos personales (cognitivos, afectivos, capacidad de adaptación), familiares (unidades familiares con

un buen funcionamiento ante situaciones nuevas y estresantes) y sociales en general (familia extendida, estabilidad laboral, etc.). Sin embargo, en pacientes con escasez de recursos personales o sociales, o con enfermedades graves, el papel del médico de familia puede ser determinante para ellos y sus familias, como fuente de información valiosa para el médico responsable del seguimiento dentro del hospital y, quizá, para mejorar la eficiencia del sistema sanitario en medidas de tanta relevancia como el tiempo de estancia o la tasa de reingresos. No es lo mismo dar un alta de acuerdo con el médico que después se ocupará del seguimiento del paciente que dar un alta sin conocerlo.

J. Criado-Montilla y F. Ibáñez-Bermúdez, del Servicio de Medicina Interna del Hospital Infanta Margarita (Cabra, Córdoba), describieron en la revista *Medicina Clínica* los inicios de un interesante proyecto de cooperación entre Atención Primaria y el Hospital, en el que, entre otras actividades, se enviaba al Centro de Salud una notificación personalizada para el médico de familia en la que se informaba del motivo de

ingreso, ubicación, nombre del especialista encargado del paciente y los juicios clínicos iniciales emitidos, invitándole a concursar en la toma de decisiones (revisión de la historia clínica, revisión de tratamientos, programación de alta, etc.) sobre el paciente. Además, el jefe de sección del equipo de Medicina Interna se encontraba localizado mediante un "buscapersonas" para facilitar y agilizar el contacto personal directo o telefónico con el médico de familia. Durante los primeros nueve meses se enviaron más de 600 notificaciones personalizadas a los Centros de Salud, se recibieron más de cien llamadas telefónicas y los médicos de familia se personaron en el servicio de Medicina Interna en más de cincuenta ocasiones.

N. Gómez, D. Orozco y J. Merino, del Departamento de Medicina y Psiquiatría de la Universidad de Alicante, realizaron un estudio publicado en la revista *Atención Primaria* en el que pulsaron (mediante el Método Delphi) la opinión de los coordinadores médicos de los Centros de Salud, de los directores médicos de hospital, los jefes de servicio de Medicina Interna y los jefes de servicio de Urgencias Hospitalarias de toda la Comunidad Valenciana haciendo las siguientes preguntas: ¿Cuáles cree que son las principales dificultades para mejorar la relación entre la Atención Primaria y el hospital? y ¿qué actividades estaría dispuesto a apoyar, dirigidas a mejorar la relación entre la Atención Primaria y el hospital? En cuanto a la primera cuestión, la mayor dificultad fue la "falta de comunicación y diálogo", la segunda "falta de uniformidad de criterios" y la tercera por orden de importancia "falta de seguimiento del médico de Atención Primaria a pacientes en el hospital". En cuanto a la segunda, la actividad que más puntuación recibió para mejorar la relación entre los dos niveles asistenciales fue "mejorar la comunicación bidireccional", estando en quinto lugar "mejorar el acceso de los médicos de Atención Primaria a pacientes ingresados en el hospi-

tal", después de actividades como "elaboración de protocolos comunes", "interconsultas con el Centro de Atención Primaria" y "mejora de circuitos de pacientes".

Parece oportuno en cualquier caso buscar formas organizativas que faciliten el contacto entre los médicos de Atención Primaria y del hospital, así como el seguimiento de pacientes ingresados por parte de sus médicos de familia, aún cuando éstas no tengan un gran impacto inmediato, dado que se requiere, además, que los profesionales asuman el reto de mejorar la atención a sus pacientes intensificando la comunicación con los compañeros del hospital.

El cambio que proponemos, que no requiere grandes inversiones a corto plazo, consiste en dotar a los médicos de familia de ciertos privilegios para acceder al hospital y moverse dentro de él:

—Con autorización expresa (y acreditada mediante, por ejemplo, una tarjeta identificativa) para entrar en el hospital y para moverse dentro del mismo con libertad de acceso a la zona de urgencias, a las habitaciones de pacientes ingresados, a los archivos de historias de pacientes ingresados y a los controles de planta en cualquier momento del día o de la noche, todos los días del año.

—Con posibilidad de interrogar y explorar al paciente en la habitación, si lo considera necesario.

—Con posibilidad de acceder a la historia clínica, pudiendo escribir en el curso evolutivo de la misma cualquier comentario que, a su juicio, aporte información relevante para el manejo del paciente.

—Con posibilidad de contactar de forma razonablemente rápida con el médico responsable de su paciente en el hospital (o con quien haya sido delegado para esta función en el momento del contacto).

El médico de familia, sin embargo, no podría solicitar pruebas complementarias en el hospital ni modificar las órdenes médicas.

Este cambio podría aplicarse a nivel general (estado, comunidad

autónoma) o de forma local (institución, área sanitaria). Podría ser pilotado a un nivel pequeño, o ser objeto de un ensayo aleatorio controlado que mida, por ejemplo, el impacto en el tiempo medio de estancia, partiendo de la hipótesis de que los pacientes cuyos médicos de familia tienen facilidad de acceso a un seguimiento durante su ingreso tienen estancias más cortas que los pacientes sin seguimiento.

Es verdad que esta medida podría tener escasa o nula repercusión para consultas situadas muy lejos del hospital o con una presión asistencial muy elevada, y que representa únicamente un pequeño cambio en el contexto del complejo problema que es la relación entre Atención Primaria y Atención Especializada. Además, podría ser considerada por algunos como "hospital-centrista". Y sin embargo, creemos que da respuesta a la necesidad manifestada de "mejorar la comunicación bidireccional", que se incrementaría la responsabilidad y el protagonismo del médico de familia en el seguimiento de sus pacientes y sería una forma de facilitar la confluencia de profesionales con puntos de vista diferentes y complementarios, con el potencial enriquecimiento mutuo que esto conlleva. *JL&*

S. Álvarez Montero*, M. A. Caballero Martín, R. Nieto Gómez**, C. Latorre de la Cruz*****

*Médico de Familia. Coordinador Médico. **MIR 3^{er} año de Medicina de Familia y Comunitaria. ***Médico de Familia. Centro de Salud de Torreldones. Unidad Docente Área 6^a del INSALUD. Madrid.

1. Criado-Montilla J, Ibáñez-Bermúdez F. Relaciones entre hospital y Atención Primaria. Experiencia de un servicio de Medicina Interna. *Med Clin* 1996; 106: 463-8.
2. Gómez Moreno N, Orozco Beltrán D, Merino J. Relación entre Atención Primaria y especializada. *At Prim* 1997; 20 (1): 59-68.

TABLA 1. Mantoux realizados en las guarderías de las seis *dairas* que constituyen la *wilaya* de Smara, lectura y resultados

<i>Daira</i>	Mantoux	No leídos	Negativos	Positivos
Birchlu	120	17	103	0
Chedena	193	11	177	5
Farsia	164	24	139	1
Tifariti	176	17	151	8
Hausa	178	70	106	2
Mahbes	185	12	168	5
Total	1.016	151	844	21

que constituyen la *wilaya* de Smara. La técnica utilizada para el cribado fue la intradermoreacción de Mantoux. Se utilizaron 2 U de tuberculina PPD-RT23 de Evans Medical y la lectura se realizó a las 72 h. Se consideraron positivas las induraciones superiores o iguales a los 15 mm en niños vacunados con BCG (se consideró vacunado el niño que lo hacía constar mediante la cartilla de vacunación y/o detectamos cicatriz vacunal) y en niños no vacunados (no constaba en cartilla vacunal, sin cicatriz) induraciones iguales o superiores a 5 mm. Para la aplicación del Mantoux el personal fue debidamente adiestrado y la lectura fue realizada de forma independiente por dos sanitarios (pediatra/enfermera).

Se realizaron un total de 1.016 Mantoux en las 6 guarderías de las *dairas* (tabla 1). Pudieron ser leídos a las 72 h 844 (83,07%) del total, siendo positivos 21 (2,48%). Al mismo tiempo, se diagnosticaron 15 varicelas en la población infantil objeto del estudio. Pudieron ser leídos 10 Mantoux de los niños afectados de varicela que fueron todos ellos negativos, los cinco restantes fueron casos perdidos (no pudieron ser leídos).

El análisis de los resultados nos da una prevalencia del 2,48% de Mantoux positivos en este grupo de edad. Comparando estos datos con los obtenidos en la Comunidad Valenciana la prevalencia de Mantoux positivos a los 6 años se situaba entre el 0,57 ± 0,22% y el 0,76 ± 0,24% para las cohortes de 1982 y 1985, respectivamente², lo que supone un rango entre 3 y 4 veces superior al de nuestra comunidad.

De los 21 niños con Mantoux positivo, a 14 se les pudo practicar radiografía de tórax que se realizó en el Hospital Nacional de Rabuni con material que nosotros mismos aportamos (líquidos de revelado, chasis y placas). En un niño se encontró una adenopatía parahiliar derecha.

Paralelamente se inició el estudio de contactos en las familias de los pacientes diagnosticados de tuberculosis y se dio comienzo a la búsqueda de casos índice entre los familiares de los niños con Mantoux positivo.

Deseamos comunicar parte de los resultados obtenidos en la primera fase del protocolo, ya que creemos que puede ser de interés para los profesionales sanitarios que trabajamos con los niños saharauis, tanto en España como en los campamentos de refugiados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tardío Torío E, Alcaide Megías J, Aliet Gomez MN, Cobos Barroso N, Escribano Montaner A, Fernández Recuero J et al. Protocolo del tratamiento de la tuberculosis infantil. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 89-97.
2. Comisión Técnica de Tuberculosis: Programa de Prevención y Control de Tuberculosis. Castellón: Conselleria de Sanitat i Consum. Monografía Sanitaria. Serie E N.º. 15. 1993.

A. Nacher Fernández^a, M.D. Ferrándiz Sellés^b y C. Pérez Sivó^c

^aCentro de Salud Barranquet. Castellón.

^bServicio de Medicina Intensiva. Hospital General.

Castellón. ^cCentro de Salud Almazora. Castellón.

Tabaquismo en pediatría

(An Esp Pediatr 2000; 53: 164-165)

1. Sr. Director,

Con mucho entusiasmo leí y releí los artículos referentes al tabaco que han publicado recientemente ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA¹⁻³. De los tres artículos, incluido el editorial, se desprende por encima de otras consideraciones (que debido a la magnitud y relevancia del problema, los pediatras estamos obligados a preocuparnos y ocuparnos con más intensidad de este asunto, no hasta con saber los perjuicios del tabaquismo, tenemos la obligación de implicarnos mucho más y, como en tantas ocasiones, tratar de dar soluciones de raíz). El enfoque del problema del tabaquismo debido a sus diversos aspectos (político, económico, social y sanitario) es multidisciplinario, si bien los pediatras tenemos la oportunidad de estar muy en contacto con el inicio del problema –la adolescencia–, por lo tanto, debemos intentar “vacunar” a los jóvenes con el fin de ayudarles a que mejoren su respuesta frente al tabaco. Pero esto sería quedarse corto; se debe hacer mucho más y tal vez podríamos actuar sobre tres grandes campos: a) el tabaquismo en los pediatras, b) los niños como fumadores pasivos, y c) el inicio en el consumo de tabaco.

19
20 – No hay muchos estudios de la prevalencia del tabaco en pediatras españoles⁴. En el año 1996 sobre una muestra de 313 pediatras de toda España se halló que fumaban el 24,3% (el 23% mujeres y el 25,5% varones), el 32,6% son ex fumadores.

Asimismo, en el 37,4% de los casos se afirma realizar programas contra el inicio del consumo y el 39,9% aseguran que hacen campaña contra los fumadores pasivos. Uno de los datos más interesantes del estudio es el hallazgo de que los pediatras que más fuman son los que menos aconsejan sobre los peligros del tabaco en los niños (fumadores pasivos). En comparación con otra especialidades los pediatras son los que presentan una prevalencia menor, este hecho nos sitúa en un buen punto de partida para que nuestras acciones tengan más credibilidad ya que el ejemplo modélico es un factor determinante ante la sociedad.

Referente a los niños como fumadores pasivos, no hay duda de que es uno de los problemas principales dentro del quehacer diario del pediatra. La literatura científica se ha volcado sobre el tema y la cantidad y calidad de publicaciones avalan el perjuicio del tabaco, ya sea prenatal o posnatal⁵⁻⁷, y no solamente eso sino el gasto de tiempo y dinero debido al incremento del volumen asistencial hospitalario o ambulatorio⁸, al gran consumo de medicamentos y a perpetuar la patología respiratoria alérgica, entre otros problemas.

El gran capítulo del inicio del consumo en los adolescentes es uno de los más interesantes por lo que de reto personal supone. El ambiente familiar tabáquico, sobre todo los hermanos fumadores, la presión del grupo y los maestros de la escuela son patrones vivos e inevitables a seguir por el joven. Las películas, la televisión, la radio y la publicidad, en general, son circunstancias evitables en teoría pero no en la práctica. La publicidad en el tabaco sirve exclusivamente para el reclutamiento en masa de los jóvenes y el mantenimiento de esta adicción^{9,10}. La publicidad de las vallas, los artículos promocionales, las revistas de jóvenes, los acontecimientos deportivos de masas, etc., tal vez sean los más dañinos. En la adolescencia el joven busca modelos de vida atractivos, necesita "adultizarse" y eso es lo que le ofrece la publicidad, ser seductor/a, genuino, bondadoso (0,7%), aventurero, compartir sonrisa, etc. Hay que actuar antes de que llegue a este punto, hay que explicarle a lo que se va a enfrentar, hay que darle argumentos para que elija correctamente (sí/no al tabaco); en definitiva, motivarle para que no se inicie, ya que a estas edades la motivación para el abandono es muy débil aunque nos razonemos el lado positivo del mismo (dientes más blancos, desaparición de la halitosis, dedos amarillos, menos arrugas, gasto económico, desaparición de la tos y mayor rendimiento deportivo).

En otro orden de cosas, pienso que la única limitación que tiene el pediatra para incorporarse a este terreno viene determinada por su motivación, formación y tiempo para desarrollar la actividad. La intervención del facultativo puede abarcar desde el ámbito individual hasta el colectivo, desde el consejo médico sistemático hasta la terapia combinada (tratamiento sustitutivo y psicológico), desde la recopilación metódica en todas las historias clínicas hasta poner en práctica programas de prevención escolar, local o comunitaria, ya sea para padres, preadolescentes o infantes, todo es posible y necesario. Comprendo las "quejas" de la Dra. Altet cuando dice que los pediatras tenemos que dejar de ser pasivos ante el problema del tabaquismo y nuestra responsabilidad empieza en el feto y termina a los 21 años³. También son asumibles los deseos de Hernández et al² cuando precisa que "el lugar idóneo donde llevar a cabo la prevención del tabaquismo es en la escuela", aunque quiero aclarar que no es una labor exclusiva del tutor encargado de la clase, en muchas ocasiones con escasa formación en este terreno, además de su posibilidad de ser fumador, y no sólo eso sino de que los alumnos interpreten la educación para la salud como una clase más y no transmita la importancia del tema. En este sentido, un valor añadido que

tendríamos los pediatras es el conocimiento previo de los niños, si suponemos que las intervenciones se realizan en nuestra área de influencia, lo que nos da la ventaja de obtener de antemano el reconocimiento de los jóvenes por haber creado en la mayoría de los casos una relación personal anterior aprovechando cualquier momento que el niño haya sido visitado en el centro de salud, lo que aseguraría un mayor éxito en la intervención.

97
98 — Son muchas las sociedades científicas que se ocupan del problema. Los pediatras no sólo tenemos que ser permanentes defensores del niño frente al tabaco sino pasar a liderar de forma constante, organizada y convincente cualquier tema relacionado con el tabaquismo en la edad pediátrica; la sociedad cree en el consejo del pediatra y confía en él ya que, en general, de él depende la salud de su hijo. Por eso la sociedad espera una respuesta activa de nosotros.

135
Nota: Hoy por hoy, el único curso de especialista en tabaquismo se oferta dentro de un programa interuniversitario (correo electrónico: tabaquismo@med.unican.es).

BIBLIOGRAFÍA

1. Calvo JR, Calvo J, López A. ¿Es el tabaquismo una epidemia pediátrica? *An Esp Pediatr* 2000; 52: 103-105.
2. Hernández-Mezquita MA, Burnueco M, Jiménez CA, Vega CA, Garrido E. Opinión de los directores escolares sobre la influencia de los factores del medio escolar en la actitud de niños y jóvenes ante el tabaco. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 132-137.
3. Altet MN, Pascual MT. Tabaquismo en la infancia y adolescencia. Papel del pediatra en su prevención y control. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 168-177.
4. De la Cruz Amorós E, Monferrer Fábrega R. Estudio del hábito de fumar en los pediatras: una aproximación a la realidad. *Arch Pediatr* 1996; 47: 325-331.
5. Neumomadrid. Tabaquismo pasivo en la infancia. Madrid: Ed. El defensor del menor en la comunidad de Madrid, 1999.
6. Galván Hernández C, Díaz Gómez MN, Suárez López de Vergara RG. Exposición al tabaco y patología respiratoria en la infancia. *Rev Esp Pediatr* 1999; 55: 323-327.
7. Horta BL, Victoria CG, Menezes AM, Halper NR, Barros FC. Low birth weight, preterm birth and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Pediatr Prenat Epidemiol* 1997; 11: 140-151.
8. De la Cruz E, Giménez P, Moreira I, Miranda M, Monferrer R. Fumadores pasivos menores de dos años: un grave problema asistencial. *Arch Pediatr* 1994; 45: 439-445.
9. De la Cruz E, García M, Prieto M, Tuells JV, Monferrer R. Tabaco y adolescencia: epidemiología y prevención. Estudio piloto. *Arch Pediatr* 1997; 48: 181-187.
10. De la Cruz E. Publicidad, tabaco y adolescencia: el inicio del fin. *Viure en Salut* n.º 40. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Dirección General de Salud Pública. Septiembre de 1998.

E. de la Cruz Amorós

Pediatra. Equipo de Atención Primaria SVS (Área 19).
Torrellano-L'Altet. Alicante.

CARTAS AL EDITOR

FACTOR LEYDEN Y TROMBOSIS VENOSA ILIOCAVA, TRAS LA TOMA DE ANTICONCEPTIVOS ORALES.

4- Sr. Director:

La presentación de una trombosis venosa de acuerdo con los postulados de Virchow, se debe a alteraciones de la pared vascular, anomalías plaquetarias y a anomalías plasmáticas.

El conocimiento de modificaciones plasmáticas como causa de trombosis se ha ampliado en las últimas décadas, y a las alteraciones del fibrinógeno, se han sumado otras muchas, tales como, el déficit de antitrombina III, déficit de proteína C y S, existencia de factor Leyden, hiperhomocisteinemia, hiperplasminogenemia, etc.

La mutación en el factor V (factor Leyden), produce hipercoagulabilidad por resistencia a la acción de la Proteína C (1,2), situación que predispone a la trombosis venosa, y que se incrementa treinta veces si se asocia a la ingestión de anticonceptivos orales (3). El haber observado un caso, nos induce a su comunicación.

19 -
20 - Caso observado: mujer de 24 años, sin antecedentes patológicos de interés, sin enfermedades ni traumatismos previos, que ingresa por presentar dolor y tumefacción en miembro inferior derecho, con impotencia funcional. Estaba tomando anticonceptivos orales (etinilestradiol-acetato de ciproterona), hacía tres meses por presentar hirsutismo. La exploración clínica evidenciaba pilificación moderada labial y sobre todo en extremidades, distribución masculina del vello pubiano y de la masa muscular, así como tono de voz viriloides.

La exploración de cara, cuello, tórax y abdomen eran normales; tumefacción inflamatoria de todo el miembro inferior izquierdo, muy dolorosa y caliente, dilatación venosa superficial. La compresión gemelar izquierda era dolorosa, y existía el signo de Hoffman; los pulsos arteriales conservados.

Con el diagnóstico de trombosis venosa profunda izquierda, se realizó un estudio eco-Doppler, que demostró trombos en poplitea y femoral profunda. La flebografía confirmaba la trombosis, que además afectaba a iliaca izquierda y cava inferior.

El examen hematológico elemental demostraba leucocitosis con neutrofilia, y ascenso de la VSG. La bioquímica mostró alfa globulinas y reactantes biológicos proteicos elevados. En el estudio de hemostasia, tiempo de coagulación, sangría, tiempo de protrombina, recuento plaquetario, fibrinógeno, PDF, TPTA, antitrombina III, Proteína S y plasminógeno, eran normales. Se detectó resistencia a la acción de la Proteína C (factor Leyden).

La paciente inicialmente fue tratada con heparina sódica parenteral y antiinflamatorios, y posteriormente

50 - con acenocumarol, desapareciendo la sintomatología.

53 - La mutación del factor V (factor Leyden), se presenta en el 4-6% de la población general (4,5) en su forma heterocigota (la homocigótica es rara), y produce fenómenos trombóticos generalmente al asociarse algún otro factor "desencadenante". Los anticonceptivos orales son uno de los más importantes (6,7) en la mujer, como ocurrió en nuestro caso, por lo que algunos proponen la detección de esta anomalía en las pacientes que vayan a utilizar este tratamiento.

BIBLIOGRAFIA.

- 1 Koster T, Rosendaal FR, De Ronde H, Briet E, Vandenbroncke JP, Bertina MR. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated Protein C: Leyden thrombophilia study. *Lancet* 1993; 342: 1503.
- 2 Bertina RM, Koeleman RPP, Koster T. Mutation in blood coagulation factor V dissociated with resistance to activated protein. *Nature* 1994; 369: 64.
- 3 Rosing J, Hemker HC, Tang G. Molecular biology and pathophysiology of APC resistance: current insights and clinical implications. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 329-331.
- 4 Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroncke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous factor V Leyden (activated Protein C Resistance). *Blood* 1995; 85: 1504-1508.
- 5 Ridker PM, Mielich JP, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Lindoiner K, Hennekens CH. Factor V Leyden and risk of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995; 92: 2800-2802.
- 6 Rosendaal FR. Oral contraceptives and screening for Factor V Leyden. Typing by PCR-SSP. *Thromb Haemost* 1996; 75: 520-523.
- 7 Gómez Sánchez-Biezma C, Pintor Holguín E, Burón Fernández MR, Saez Noguero F. Trombosis venosa profunda asociada a la toma de anticonceptivos orales. ¿Existencia del factor Leyden? *Rev Clin Esp* 1997; 197: 463-464.

A. Rodríguez Cuartero, A. Urbano Gómez, J. Canora Lebrato, F.J. Urbano Jiménez.

Departamento Medicina. Servicio de Hematología. Hospital Clínico. Facultad de Medicina Universidad de Granada.

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR AGUDO, SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

Sr. Director.

En la mayoría de los países desarrollados los

Comentarios sobre la artritis por neumococo

1 - Sr. Director;

He leído con interés la carta de Córdoba López et al titulada Fallo multiorgánico secundario a artritis séptica por *Streptococcus pneumoniae*¹, recientemente publicada en su revista, y no puedo dejar de escribirle para hacer algunos comentarios sobre la misma. Es sorprendente que no se mencionen en la primera exploración física que se realizó a la paciente, al ingreso en el hospital, datos tan relevantes como si presentaba o no síndrome meníngeo, auscultación pulmonar patológica o soplos cardíacos. Del mismo modo brilla por su ausencia una radiografía de tórax en las exploraciones complementarias iniciales. Esta información es muy trascendente cuando se trata de un microorganismo como *Streptococcus pneumoniae*, que como su denominación de género indica, produce infecciones que se originan y se localizan muy especialmente en el aparato respiratorio. El diagnóstico en los días sucesivos de meningitis y sepsis por el mismo neumococo aislado en el líquido articular, creo que no debe hacer pensar, aunque se trate de un microorganismo resistente a la penicilina, que la enfermedad infecciosa se generalizó a partir de la artritis, como afirman los autores, sino más bien exactamente lo contrario. Es mucho más probable que la enferma del caso tuviera desde el principio una infección generalizada por *S. pneumoniae*, cuyo origen no es muy arriesgado conjeturar que estaba en una neumonía (¿había recibido la paciente antimicrobianos antes de acudir al hospital?), que dio lugar a septicemia, meningitis y artritis séptica secundaria. En la mayoría de los casos la artritis séptica por neumococo se asocia a neumonía y sepsis², ya que la patogenia de la infección articular es la colonización a partir del torrente sanguíneo^{3,4}.

35 - La existencia en un mismo paciente de bacteriemia, meningitis y artritis séptica por *S. pneumoniae* debe hacer pensar siempre en la posibilidad de endocarditis neumocócica, entidad que se acompaña de una mortalidad muy elevada y asienta con más frecuencia en pacientes alcohólicos e inmunodeprimidos⁵. La asociación de neumonía, meningitis y endocarditis por neumococo descrita hace bastantes años por Robert Austrian, recibe el nombre de síndrome o tríada de Austrian.

36 -

45 -

BIBLIOGRAFÍA

1. Córdoba López A, Alzugaray Fraga RJ, Veiga González M D, Corcho Sánchez G. Fallo multiorgánico secundario a artritis séptica por *Streptococcus pneumoniae*. *Med Intensiva* 1998; 22:328-329.
2. Arranz Caso JA, López Martín JA, López Jiménez L, Moya Mir MS. Artritis por neumococo. *Rev Clin Esp* 1990; 186:101-102.
3. Gudiol Munté F. Infecciones neumocócicas. En: Rozman C, Ferreras-Rozman, eds. *Medicina Interna* (13.ª ed.) Madrid: Mosby-Doyma Libros, S.A. 1995; 2:266-2.270.
4. Aguilar JC, Martínez MM, Daza R, Mendaza P. Artritis séptica causada por *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 822-824.
5. Musher DM. Pneumococcal Infections. En: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (14.ª ed.). New York: McGraw-Hill, 1998; 869-875.

L. LÓPEZ JIMÉNEZ

Servicio de Medicina Interna. Hospital San Agustín.
Linares, Jaén.

Fallo multiorgánico secundario a artritis séptica por *Streptococcus pneumoniae* (réplica)

Sr. Director:

Nos agrada el interés suscitado por la carta que recientemente publicamos en su Revista¹, como se refleja en los comentarios que el doctor López Jiménez hace a la misma, y nos gustaría hacer algunas puntualizaciones.

En primer lugar, el motivo de no mencionar en la exploración al ingreso de la paciente en nuestro hospital la existencia de síndrome meníngeo u otra patología asociada se debe a que en la semiología clínica sólo existían como datos relevantes la febrícula y los vértigos, no evidenciándose en el resto de la exploración datos patológicos. Los datos de alteraciones meníngeas y de otros aparatos (por ejemplo, respiratorio o cardiocirculatorio) fueron citados en nuestro original cuando aparecieron, es decir, en el momento en que la paciente se deterioró y requirió su ingreso en nuestra unidad para intentar corregir su patología.

Sobre la posibilidad de que el foco inicial se encontrara a nivel pulmonar, hemos de comentar que previamente a su deterioro, la inexistencia de tos,



A quien corresponda

J. DURÁN RODRÍGUEZ

Médico General. Socuéllamos (Ciudad Real)

Desde hace unos años vengo asistiendo, la verdad que un poco desde la distancia, a los comentarios e inquietudes que se producen en diversos ámbitos en los que se reúnen compañeros médicos: en el centro de salud, cursos, congresos, en el bar...

Estos temas en los que participo menos y de los cuales estoy menos preocupado son los que tienen que ver con oposiciones de Sanidad, Insalud, Autonomías... Y no debería ser así, ya que, aunque de momento no tengo ningún tipo de traslado en mente, no se sabe cuándo se puede necesitar.

Es una práctica social correcta que quien debe algo lo ha de pagar, bien él mismo o sus herederos; en este caso el mal pagador es la Administración. Desde el ingreso de España en el año 1986 en el Mercado Común, se sabía ya lo que ocurriría en el año 1995. Se ha tenido margen de maniobra más que suficiente para adecuarse a dicha situación. En vez de ponerse a trabajar en dichos temas, más bien se optó por el famoso "divide y vencerás" y empezó un rosario aún hoy inacabado de pendencias.

En todas las profesiones se producen los relevos generacionales sin traumas, tanto para los que llegan como para los que se van. Sin embargo, aquí se azuzó a los médicos especialistas en medicina de familia y comunitaria contra los médicos titulares de APD; después a los primeros con los mestos de medicina general; posteriormente con sus mismos compañeros de especialidad post-95; y ahora que se empieza a vislumbrar el reducir la formación postgrado a dos años, pues a todos los de tres años contra los de dos, ¿Qué nos quedará por ver?

En todo este lío los tribunales no dan abasto a sa-

ber o a dar jurisprudencia en qué se debe baremar, lo que es requisito o lo que es mérito, lo que ha de valer cada mérito... En fin, un despropósito con mayúsculas por no calificarlo de una forma más coloquial.

— Uno de los motivos que me han animado a escribir estas líneas es haber tenido la ocasión de conocer a dos compañeros especialistas vía MIR en Alergología, uno siendo contratado en forma interina para un cupo de medicina general de mi centro de salud, y otro haciendo una sustitución al compañero que realiza las exenciones de guardias de diario de los médicos de plantilla (por cierto, que otro compañero realiza la de los fines de semana y festivos). A propósito, algunos de nuestros hospitales de referencia no están dotados de servicio de Alergología; o sea, esto no es ir bien. Así que en nuestro centro de salud el personal médico se compone de seis médicos generales y dos pediatras, y otros dos médicos generales trabajan en el subempleo, uno realizando los denominados refuerzos y el otro las exenciones.

¿Puede un estado permitirse el lujo de formar profesionales pregrado y postgrado para tenerlos subempleados de forma no justa, como así se han pronunciado los tribunales? ¿De qué calidad se quieren prestar los servicios sanitarios? ¿Qué faltan, medios humanos o materiales? ¿Se gestiona adecuadamente el presupuesto o se han de tomar otras medidas más imaginativas que hagan que éste dé más de sí?

Me sigo preguntando: ¿No sería mejor atención al ciudadano el que esos dos médicos generales formasen parte de la plantilla? Se alcanzarían cupos de unas 1.200 personas, se podrían llevar mejor los programas (informáticamente, claro está); se realizarían intervenciones preventivas de modo efectivo; se ten-



dría tiempo suficiente para escuchar, quizás el único método efectivo para bajar demandas y conseguir racionalización de gasto farmacéutico o de otro tipo, y no toda la suerte de medidas de mal en peor que todos conocemos, ¿No sería ésta una forma de pagar esa deuda al no haber hecho anteriormente bien las cosas?

Evidentemente esto tiene un coste, pero sorprendentemente éste ya prácticamente se realiza. Primero, con el sueldo que ya se abona a los compañeros subempleados. Segundo, llegando a acuerdos, por ejemplo, de no sustituir en vacaciones y/o en bajas hasta un tiempo prudencial de, pongamos, un mes. Ya en permisos reglamentarios en nuestro centro se consume un sueldo de más de siete meses; si se suma alguna baja o similar casi ya se alcanza un sueldo anual. De todos es sabido el rechazo que produce en la población un médico sustituto y cómo en general se prefiere al de otro cupo, al que ya se conoce por las guardias, por ejemplo. Es más, si se llegase a aplicar estas medidas, seguramente quedarían muy pocos médicos para realizar sustituciones. Tercero, al racionalizar el gasto en general, se dispondría de más recursos para poder aplicarlos en este aumento de calidad en la atención.

Si esto se puede realizar en mi centro de salud, ¿por qué no en todos? Lógicamente carezco de datos, pero alguien los tendrá y se podrá saber lo que hace falta y lo que se puede contratar. Una vez que todo el personal pueda ser absorbido por el máximo contratador sanitario, se acabarían los problemas. Y a partir de ese momento borrón y cuenta nueva y se adoptarían las medidas que fuesen más oportunas, que, además, con un adecuado *numerus clausus* prácticamente no tendrían consecuencias. ¿En qué momento hacer el corte? Pues no sé, tal vez contemplando incluso al estudiante que se encontrase ese mismo año empezando sus estudios, para que nadie pudiese sentirse marginado o desplazado.

En fin, nada es difícil en sí mismo; todo depende de voluntades y razones. Estas líneas tienen la única pretensión de aportar ideas desde el otro lado de la barrera; pudieran ser sólo una de las canciones de todo un LP que titularé "Medidas 2000-2010 de mejoría de una empresa sanitaria desde la base". Forzosamente habrá otros títulos como "Formación Continuada - Carrera Profesional", "Remuneraciones", "Relación entre niveles asistenciales", "Duplicidad de Sistemas Sanitarios" y un largo etcétera fácil de imaginar.

DENOMINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DEFLOX Terazosina (D.C.I.) (como clorhidrato) **COMPOSICIÓN** Composición por comprimido: DEFLOX 2 mg DEFLOX 5 mg Terazosina (DCI) (como clorhidrato) 200 mg 5,00 mg **FORMA FARMACÉUTICA** DEFLOX 2 mg: comprimidos ovalados y ranurados; DEFLOX 5 mg: comprimidos redondos **DATOS CLÍNICOS** **Indicaciones terapéuticas:** Terazosina está indicado como agente único en el tratamiento sintomático de la hiperplasia benigna de próstata. **Otras indicaciones:** Terazosina también está indicada en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, leve o moderada. **Fosología y forma de administración:** La dosis de Terazosina debe ajustarse según la respuesta individual de cada paciente. **Hiperplasia benigna de próstata:** Dosis inicial: Para todos los pacientes la dosis inicial es de 1 mg (medio comprimido de DEFLOX 2 mg) a la hora de acostarse. Debe cumplirse estrictamente este régimen de tratamiento inicial para evitar la posibilidad de una hipotensión aguda. **Dosis siguientes:** Según la respuesta de cada paciente y después de 3 ó 4 días la dosis puede aumentarse a un comprimido de DEFLOX 2 mg, hasta terminar el envase. Posteriormente la dosis puede aumentarse paulatinamente hasta alcanzar la respuesta clínica deseada. La dosis de mantenimiento recomendada en hiperplasia benigna de próstata es de 5 mg una vez al día. En aquellos casos en que la respuesta clínica lo justifique, la dosis puede incrementarse hasta un máximo de 10 mg al día. Si se interrumpe el tratamiento durante varios días, la terapia deberá instaurarse según el régimen inicial de administración. **Hipertensión:** Dosis inicial: La dosis inicial para todos los pacientes es de 1 mg (medio comprimido de DEFLOX 2 mg) al acostarse. Debe cumplirse estrictamente este régimen de tratamiento inicial para evitar la posibilidad de una hipotensión aguda. **Dosis siguientes:** La dosis diaria puede doblarse a intervalos de una semana aproximadamente, para obtener el resultado deseado. La dosis de mantenimiento recomendada es de 1 a 5 mg al día. Sin embargo algunos pacientes pueden mejorar con dosis tan altas como 20 mg al día. Si se interrumpe el tratamiento durante varios días, la terapia deberá instaurarse según el régimen inicial de administración. **Contraindicaciones:** Está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a terazosina o sustancias análogas. **Pacientes con historial de síncope durante la micción. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** **Advertencias:** Síncope, Terazosina, como otros agentes bloqueantes alfa adrenérgicos, puede producir una hipotensión aguda, especialmente hipotensión postural y síncope, asociado con la administración de la primera o primeras dosis. La aparición del síncope se ha observado en menos del 1% de los pacientes y en ningún caso fue severo o prolongado. En la mayoría de los casos en que se produce, es atribuible a una excesiva hipotensión ortostática. Ocasionalmente, el episodio sincopal está precedido por una taquicardia severa, con una frecuencia cardíaca de 120-160 latidos/minuto. El episodio sincopal puede aparecer después de la toma inicial del medicamento, tras un aumento demasiado rápido de la dosis, o por el uso simultáneo de otra sustancia antihipertensiva. Los comprimidos de 5 mg no están indicados para el tratamiento inicial. El episodio sincopal puede controlarse limitando la dosis inicial a 1 mg y administrando con prudencia cualquier otro hipotensor. Si se produce el síncope hay que acostar al paciente y administrarle el tratamiento adecuado. No se debe administrar ninguna alfa bloqueante a pacientes con historial de síncope durante la micción. **Precauciones:** Aunque la posibilidad de síncope es el efecto ortostático más severo de Terazosina, hay otros síntomas más comunes producidos por el descenso de la presión sanguínea, tales como vértigos, somnolencia, mareo y palpitaciones. Los pacientes con ocupaciones en las que estos efectos representen un problema potencial deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes deben conocer la posibilidad de síncope y síntomas ortostáticos, especialmente al inicio de la terapia y evitar conducir o hacer trabajos peligrosos durante las primeras 12 horas tras la administración de la dosis inicial, cuando se incrementa la dosis y después de la interrupción de la terapia al restaurar el tratamiento. Si aparecen síntomas de descenso de la presión sanguínea, aunque estos síntomas no son siempre ortostáticos, el paciente debe sentarse o tumbarse, teniendo cuidado al incorporarse. Si el vértigo, el mareo o las palpitaciones son molestas se debe considerar el ajuste de la dosis. Los pacientes tratados con Terazosina pueden tener amoderramiento o somnolencia, por ello deben evitar conducir u operar con maquinaria pesada. Esta especialidad contiene lactosa. Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes. Aunque la cantidad presente en el preparado no es, probablemente suficiente para desencadenar los síntomas de intolerancia, en caso de que aparecieran síntomas consultar a su médico. La administración conjunta con antihipertensivos debe hacerse con especial precaución para evitar la posibilidad de la hipotensión, y puede ser necesario reducir o ajustar la dosis del antihipertensivo y/o ajustar la dosis de Terazosina. **Uso pediátrico:** La seguridad y efectividad de este medicamento en niños no han sido determinadas. **Uso en ancianos:** Es necesario tener precaución con los pacientes ancianos cuando se administra la primera dosis, cuando se aumenta la dosis, o cuando se inicia la dosis después de una interrupción del tratamiento, debido a la elevada incidencia de hipotensión postural en este grupo de edad. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La administración concomitante de antihipertensivos puede implicar una reducción de la dosis del antihipertensivo y/o un ajuste de la dosis de Terazosina. **Embarazo y lactancia:** No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Terazosina debería usarse durante el embarazo sólo cuando el médico considere que los posibles efectos beneficiosos justifican el riesgo que corre el feto. No se sabe si Terazosina se excreta en la leche materna. Deberán tomarse precauciones cuando se administra a la mujer lactante, pues muchos medicamentos son excretados en la leche materna. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** Terazosina puede producir somnolencia, por lo que debe administrarse con precaución a pacientes que deban conducir o manejar maquinaria pesada. **Efectos adversos:** Los efectos secundarios que aparecen durante los ensayos clínicos del producto fueron los siguientes: **Sistema:** Asstenia y dolor de cabeza. **Sistema cardiovascular:** Palpitaciones, hipotensión postural, síncope y taquicardia. **Sistema digestivo:** Náuseas. **Desórdenes metabólicos:** Edema periférico y aumento de peso. **Sistema nervioso:** Desvanecimiento, vértigo, descenso de la libido y somnolencia. **Sistema respiratorio:** Disnea, congestión nasal, rinitis. **Sistema urogenital:** Impotencia y eyaculación retrógrada producida por la relajación del cuello de la vejiga. **Organos de los sentidos:** Visión borrosa. De todos estos síntomas, los únicos que fueron significativamente más comunes para los pacientes que recibieron Terazosina fueron: Asstenia, visión borrosa, vértigo, hipotensión postural, congestión nasal, náuseas, edema periférico, impotencia, palpitaciones y somnolencia, generalmente de intensidad media o moderada. **Sobredosisificación:** La sobredosis de Terazosina da lugar a una hipotensión aguda, por lo cual las medidas de sosten del sistema cardiovascular son de gran importancia. Colocando al paciente en posición supina se puede restablecer la presión sanguínea a niveles normales y normalizar el ritmo del corazón. Si no fuera suficiente, debe tratarse con expansiones de volumen y si es necesario se utilizarán vasopresores. La función renal debe de ser monitorizada y apoyada si es necesario. Terazosina se une a las proteínas plasmáticas en gran proporción por lo que la diálisis no es útil. **DATOS FARMACÉUTICOS** **Lista de excipientes:** Lactosa Almidón de maíz Talco Estearato de magnesio Colorante amarillo FD y C n°6 (E 110) Colorante azul FD y C n°2 (E 132) **Incompatibilidades:** No se han descrito. **Periodo de validez:** DEFLOX 2 mg: Tres años. DEFLOX 5 mg: Cuatro años. **Precauciones especiales de conservación:** Normales. **Naturaleza y contenido del recipiente:** DEFLOX 2 mg, se presenta en envases blister de 15 comprimidos ranurados. DEFLOX 5 mg, se presenta en envases blister de 30 comprimidos redondos. **Instrucciones de uso y manipulación:** Al inicio del tratamiento y para evitar la posibilidad de una hipotensión aguda es necesario administrar medio comprimido de DEFLOX 2 mg (ver apartado de fosología y forma de administración). **Condiciones de dispensación y reembolso:** Con receta médica TLD. **Tratamiento de Largo Duración, aportación normal. Precio:** DEFLOX 2 mg, envase blister de 15 comprimidos ovalados y ranurados. P.V.P. IVA 4: 1.359 Ptas. DEFLOX 5 mg, envase blister de 30 comprimidos redondos. P.V.P. IVA 4: 4.277 Ptas. **Titular de la autorización de comercialización:** ABBOTT LABORATORIES, S.A. Josefa Valcárcel, 48 28027 MADRID. (Rev. 11/94).

La incidencia de crisis comiciales durante o después de la administración de imipenem oscila, según las series, entre el 0,2 y el 7,5%¹⁴. Los factores que favorecen su aparición son la presencia de alteraciones estructurales del sistema nervioso central (traumatismos craneoencefálicos, tumores, accidentes cerebrovasculares, meningitis), antecedentes de crisis comiciales, edad avanzada, insuficiencia renal (especialmente cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min), infección por *Pseudomonas aeruginosa* y la utilización de dosis de imipenem superiores a 50 mg/kg y día⁵. La combinación de una dosis excesiva de imipenem con la insuficiencia renal es el principal factor de riesgo de convulsiones con la utilización de dicho fármaco⁵. La dosis se considera excesiva cuando la dosis diaria excede en un 25% a la recomendada durante tres días consecutivos⁵. El tiempo promedio entre el inicio del tratamiento y la presentación de las convulsiones es de aproximadamente 7 días (intervalo, 1-29)¹. La toxicidad neurológica vendría dada por una inhibición dependiente de la dosis de los receptores GABA-A⁷.

La crisis parcial simple con manifestación sensitiva, en forma de hemiasomatognosia, que presentó el paciente aquí referido se atribuyó al imipenem, por carecer de antecedentes de crisis comiciales y ser éste el único fármaco con potencial epileptógeno que recibía el enfermo, a pesar de no presentar ninguno de los factores de riesgo. El hecho de que el episodio cediera al retirar el imipenem, manteniendo el resto de fármacos, y que no haya reaparecido con posterioridad también iría a favor de esta hipótesis.

Javier Grau Cat, Montserrat Batlle,
Jaume Coll-Cantó* y Josep Maria Ribera

Unitat de Trasplantament de Progenitors Hematopoètics,
Servicios de Hematología-Hemoterapia y Neurología,
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona,
Universitat Autònoma de Barcelona.

Trabajo financiado en parte con la beca P.EF/99 de la Fundación Internacional José Carreras para la Lucha Contra la Leucemia.

- Calandra GB, Brown KR, Grad LC, Ahonkhai VI, Wang C, Aziz MA. Review of adverse experiences and tolerability in the first 2516 patients treated with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1985; 78 (Supl 6A): 73-78.
- Lane M, Kania O, Rapp RP. Seizures related to use of imipenem-cilastatin. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 1605-1606.
- Tse CT, Vera FH, Desai DV. Seizure-like activity associated with imipenem-cilastatin. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 659-660.
- Pestotnik S, Classen DC, Evans RS, Stevens LE, Burke JP. Prospective surveillance of imipenem/cilastatin use and associated seizures using a hospital information system. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 497-500.
- Calandra GB, Lydyck E, Carrigan J, Weiss L, Guess H. Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: experience with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1988; 84: 911-918.
- López-Gómez M, Mediavilla JD, Duro G, Bianchi JL. Convulsiones inducidas por imipenem en paciente HIV-positiva. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 13: 571.
- Jin C, Jung I, Ku HU, Yook J, Kim DH, Cho JH et al. Low convulsive activity of a new carbapenem antibiotic, DK-35C, as compared with existing congeners. *Toxicology* 1999; 138: 59-67.

Eritema exudativo multiforme inducido por tetrazepam

Sr. Editor: El eritema exudativo multiforme es una enfermedad inflamatoria de la piel y/o mucosas, aguda y autolimitada, con tendencia a recaer, cuya etiología principal, y más documentada es la infección por el virus del herpes simple. Otras causas recogidas son la infección por *Mycoplasma pneumoniae* y los medicamentos. Los fármacos más frecuentemente relacionados son las sulfamidas y sus derivados, los antiinflamatorios no esteroideos (sobre todo fenilbutazona y derivados del oxicam), los anticonvulsivos (barbitúricos, carbamapina e hidantoínas), el ácido acetilsalicílico, los antibióticos (penicilina y trimetropim-sulfametoxazol), el allopurinol, etc. Las benzodiazepinas han sido reconocidas como causas de reacciones medicamentosas cutáneas, pero en muy pocos casos como causa de eritema exudativo multiforme/síndrome de Stevens-Johnson, y menos aún el tetrazepam¹, de mayor interés puesto que se trata de un fármaco de amplia difusión por sus características miorrelajantes.

Presentamos el caso de una mujer de 39 años de edad, con historia de hipertensión arterial esencial y crisis de ansiedad, en tratamiento desde hacía dos años con nifedipino y bromazepam. No refería historia de alergias medicamentosas. En enero de 1999 comienza el cuadro con una erupción, pruriginosa y simétrica, compuesta al principio por maculopápulas eritematosas que evolucionan hacia vesículas, las cuales se rodean de un área palida y otra eritematosa que se disponen concéntricamente y dan el aspecto de «diana». Las lesiones, que inicialmente se localizan en el dorso de las manos exclusivamente, evolucionan y, a los dos días, se observan, con las mismas características, en escote, cara extensora de antebrazos y rostro. No presentaba afectación de mucosas ni sintomatología general asociada. El dato de mayor interés, como factor de riesgo, fue la toma de Myolastam[®] dos semanas antes por contractura muscular. Se realizó biopsia de una de las lesiones cutáneas con el diagnóstico anatomopatológico compatible con eritema exudativo multiforme (dermatitis de interfase, con borramiento de la capa basal e infiltrado linfocítico en ésta, y con abundantes queratinocitos necróticos en los diferentes estratos de la epidermis). Tras la retirada de Myolastam[®], se trata con prednisona a dosis de 30 mg/día durante dos semanas, con lo que se consigue el inicio de la remisión del cuadro a partir del séptimo día de tratamiento.

Al mes de finalizar el tratamiento, se realizaron pruebas epicutáneas con la batería estándar del Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto (GEIDC), tetrazepam en vaselina al 1 y 5%, y Myolastam[®] tal cual. A las 96 horas la lectura es ++ para sulfato de níquel, cloruro de cobalto, Myolastam[®] y tetrazepam, tanto al 1 como al 5%. Se efectuó biopsia de esta última prueba positiva, coincidiendo por completo el informe anatomopatológico con el previo (eritema exudativo multiforme).

Las reacciones cutáneas adversas debidas a las benzodiazepinas no son un hecho frecuente en la bibliografía médica. Se han descrito reacciones acneiformes, angioedema, erupciones ampollosas, dermatitis de contacto, dermatitis eczematosa y exfoliativas, exantemas fijos, exantemas inespecíficos, flushing, púrpura, vasculitis, pigmentaciones, pelagra, urticaria, fotosensibilidades y fotooncólisis. Del mismo modo aparecen referidos casos aislados de eritema exudativo multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, más infrecuentes si la benzodiazepina en cuestión es el tetrazepam^{2,3}. Hasta la fecha se han comunicado las siguientes reacciones por tetrazepam: fotodermatitis (un caso)⁴; erupción urticariana con angioedema (un caso)⁵; eccemas alérgicos de contacto (dos casos)^{6,7}; vasculitis leucocitoclástica (un caso)⁷; exantemas medicamentosos (10 casos)^{8,9}; eritema exudativo multiforme (tres casos)¹; otro más mal documentado, y síndrome de Stevens-Johnson (un caso)².

En el manual de referencia de reacciones adversas por medicamentos de 1997, las únicas benzodiazepinas que se incluyen como causa de eritema exudativo multiforme o síndrome de Stevens-Johnson son lorazepam, clordiazepósido y oxazepam, sin que se nombre el tetrazepam como productor de ninguna reacción cutánea. En el caso del tetrazepam, las principales reacciones cutáneas se producen mediadas por hipersensibilidad retardada de tipo IV, que provocan generalmente clara positividad en las pruebas epicutáneas. Todos los casos anteriormente descritos fueron parcheados para el tetrazepam, obteniéndose resultados positivos para éste^{10, 11}.

Nuestra paciente, además de ser una nueva aportación como causa de eritema exudativo multiforme inducido por tetrazepam, constituye una importante novedad por coincidir el diagnóstico anatomopatológico en la biopsia inicial de la erupción y con la de la prueba epicutánea positiva, lo que supone el primer caso documentado con estas características. En otro orden de cosas, demuestra que las pruebas epicutáneas son eficaces y seguras en una evaluación inicial de las reacciones cutáneas a determinados medicamentos.

María Rodríguez Vázquez,
Javier Ortiz de Frutos,
Rosa del Río Reyes y Luis Iglesias Díez

Departamento de Dermatología
Hospital 12 de Octubre, Madrid

- Jerome Z. Drug eruption reference manual. Nueva York: The Parthenon Publishing Group, 1997; 92, 255, 321.
- Sanchez I, Garcia-Abujeta L, Fernández L, Rodríguez F, Quiñones D, Duque S et al. Stevens-Johnson syndrome from tetrazepam. *Allergol Immunopathol* 1998; 262: 55-57.
- Ortiz-Frutos FJ, Alonso J, Hergueta P, Quintana I, Iglesias L. Tetrazepam: an allergen with several clinical expressions. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 63-65.
- Quiñones D, Sánchez I, Alonso JL, García-Abujeta L, Fernández F, Rodríguez D et al. Photodermatitis from tetrazepam. *Contact Dermatitis* 1998; 39: 84.
- Blanco R, Díez-Gómez L, Gala G, Quirce S. Delayed hypersensitivity to tetrazepam. *Allergy* 1997; 52: 1145-1146.
- García-Bravo B, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F. Contact dermatitis from diazepam. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 40.
- Collet E, Dalcas S, Morvan C, Sgro C, Lambert D. Tetrazepam allergy once more detected by patch test. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 281.
- Camarasa JG, Serra-Baldrich E. Tetrazepam allergy detected by patch test. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 246.
- Ortega NR, Barranco P, López Serrano C, Romualdo L, Mora C. Delayed cell-mediated hypersensitivity to tetrazepam. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 139.
- Calkin JM, Maibach HI. Delayed hypersensitivity drug reactions diagnosed by patch testing. *Contact Dermatitis* 1993; 29: 223-233.

- 3) Si se requiere una intervención quirúrgica reparadora por rotura vascular la técnica de elección será la ligadura simple. Las reconstrucciones y la cirugía convencional deben ser utilizadas en muy contadas ocasiones.
- 4) Ante cualquier situación de cefalea, dolor abdominal o pélvico deberá ser examinado rápidamente y poner en marcha las medidas preventivas a nivel vascular, gastrointestinal o ginecológico (en la mujer) para evitar un desenlace fatal.
- 5) Un seguimiento regular y una política muy cuidadosa y ejecutada por personal experto es la garantía para que este tipo de pacientes consigan una mejora en su cantidad y calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Freeman RK, Swegle J, Sise MJ. The surgical complications of Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Surg* 1996; 62:869-873.
2. Witz M, Lehmann JM. Aneurysmal artery disease in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. Case report and literature review. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1997; 38:161-163.
3. Schievink WJ. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1997; 40:651-663.
4. De Poepe A. Ehlers-Danlos syndrome type IV. Clinical and molecular aspects and guidelines for diagnosis and management. *Dermatology* 1994; 189:21-25.
5. Nishiyama Y, Manabe N, Ooshima A, et al. A sporadic case of Ehlers-Danlos syndrome type IV; diagnosed by a morphometric study of collagen content. *Pathol Int* 1995; 45:524-529.
6. Hamel BC, País G, Engels CH, et al. Ehlers-Danlos syndrome and type III collagen abnormalities: a variable clinical spectrum. *Clin Genet* 1998; 53:440-446.
7. Collins MH, Schweizer U, Carpentier DF, et al. Multiple vascular and bowel ruptures in an adolescent male with sporadic Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2:86-93.
8. Meldon S, Brady W, Young JS. Presentation of Ehlers-Danlos syndrome: iliac artery pseudoaneurysm rupture. *Ann Emerg Med* 1996; 28:231-234.
9. Autio P, Turpeinen M, Risteli J, Kallioinen M, Kistala U, Oikarinen A. Ehlers-Danlos type IV: non-invasive techniques as diagnostic support. *Br J Dermatol* 1997; 137:653-655.
10. Benchellal ZA, Hutten N, Danquechin Dorval E, et al. Abdominal emergencies in type IV Ehlers-Danlos syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22:343-345.

P. P. Ortiz Remacha, J. Candia y M. Conde*
 Departamento de Morfología, Facultad de Medicina,
 Universidad de Las Palmas.
 *Servicio de Neurología, Hospital de Nuestra Señora del Pino,
 Las Palmas, Gran Canaria.

Pancreatitis aguda litiasica en pacientes tratados con análogos de la somatostatina

1. Sr. Director;

Presentamos dos casos de pacientes en tratamiento con análogos de somatostatina que desarrollaron durante el mismo sendos cuadros de pancreatitis aguda litiasica. Ninguno de ellos presentaba previamente al inicio del tratamiento datos de litiasis biliar ni factores de riesgo conocidos para el desarrollo de las mismas. Aunque la asociación de pancreatitis aguda y tratamiento con análogos de somatostatina ya ha sido descrita, solamente hemos encontrado tres referencias en la bibliografía consultada y sólo una de ellas de etiología litiasica (Medline, 1989-1998. Índice médico español).

En el primer caso se trata de una mujer de 53 años diagnosticada de carcinoma medular tiroideo esporádico con metástasis hepáticas y ganglionares. Presentaba valores normales de transaminasas, amilasa, colesterol, triglicéridos, bilirrubina, calcio, proteínas y fosfatasa alcalina. Se le realizó ecografía abdominal en la que no se objetivaron litiasis biliares. Debido a la aparición de diarrea asociada a tumor se inicia tratamiento con octreótide a dosis de 100 µg/8 horas. Semestralmente se efectuaron controles bioquímicos y de

imagen con escáner sin objetivarse cambios respecto a los previos. Tras 16 meses de tratamiento la paciente presenta dolor abdominal y vómitos con los siguientes datos bioquímicos: amilasa, 3.492 U/l (normal: 1-220 U/l); bilirrubina, 1,7 mg/dl (0,3-1,2 mg/dl); GOT, 253 U/L (4-40 U/l); GPT, 340 U/L (4-40 U/l); LDH, 634 U/l (230-460 U/l), y fosfatasa alcalina, 788 U/l (70-280 U/l). Se realizó ecografía abdominal, objetivándose colelitiasis, vías biliares dilatadas y páncreas aumentado de tamaño, desflecado y con líquido peripancreático que fue confirmado con tomografía axial computarizada (TAC) abdominal. La paciente ingresó con el juicio clínico de pancreatitis aguda litiasica y recibió tratamiento convencional con dieta absoluta y sueroterapia por vía intravenosa. El octeótide fue suspendido y se realizó colecistectomía. Presentó una evolución favorable, pero reapareció la diarrea, por lo cual en la actualidad se reiniciará nuevamente tratamiento con análogos de la somatostatina asociado a ácido ursodeoxicólico.

En el segundo caso presentamos un varón de 54 años diagnosticado de acromegalia por adenoma hipofisario intervenido en dos ocasiones por vía transesfenoidal y posteriormente radiado. Ante la persistencia de niveles elevados de GH se inició tratamiento con octeótide a dosis de 100 µg/8 horas por vía subcutánea. Al inicio del tratamiento presentaba valores normales de bilirrubina, calcio, proteínas, triglicéridos, colesterol, transaminasas y amilasa, sin evidenciarse datos de litiasis. Tras un año de tratamiento se realizó una ecografía abdominal de control, detectándose colelitiasis y vesícula escleroatrófica. Dada la mejoría de la clínica de la hipersecreción de GH y las escasas alternativas terapéuticas se prosiguió con el octeótide, reduciendo la dosis a 50 µg/8 horas. A los cinco meses se repitió control bioquímico y ecográfico, no evidenciándose cambios respecto al previo. Sesenta días después el paciente presenta dolor abdominal intenso asociado a vómitos biliosos, destacando en la analítica amilasa, 1.233 U/l; bilirrubina, 5,5 mg/dl; GOT, 262 U/l, y GPT, 165 U/l. Se realizó ecografía abdominal, objetivándose abundante barro biliar, microlitiasis y vía dilatada levemente. Ingresó con el diagnóstico de pancreatitis aguda litiasica. El paciente recibió tratamiento convencional con hidratación intravenosa y dieta absoluta, siendo suspendido el tratamiento con octeótide. El seguimiento posterior del paciente no ha sido posible por cambio de domicilio a otra ciudad.

Entre los efectos secundarios descritos de los análogos de la somatostatina figuran dolor abdominal, diarrea, esteato-



Fig. 1. Tomografía computarizada abdominal. Destaca el aumento de tamaño del páncreas desflecado, con áreas necróticas y líquido peripancreático.

rea, litiasis biliar, pancreatitis, intolerancia hidrocarbonada y dolor en el punto de inyección¹. El efecto secundario más frecuente de la administración de análogos de la somatostatina a largo plazo es un aumento en la incidencia de litiasis biliar por su efecto inhibidor sobre la secreción de la colecistoquinina, disminuyendo así la contractilidad de la vesícula biliar. La incidencia de litiasis después de más de doce meses de tratamiento varía entre un 3% y un 50%^{1,5} según las series. La razón por la cual este aumento de la incidencia de litiasis descrito en la literatura no se asocia con un mayor número de pancreatitis aguda no está clara, aunque en algunos casos podría estar relacionado con la asociación de ácido ursodeoxicólico al tratamiento con análogos de somatostatina^{5,6}, así como a la falta de comunicación de dichos casos. El ácido ursodeoxicólico a dosis de 450 mg/día podría ser útil en la prevención de litiasis^{5,6}, aunque se requieren estudios más amplios. Dosis terapéuticas de 10 mg/kg/día se han demostrado eficaces en la desaparición de las litiasis en estos pacientes, siendo el mecanismo de acción más probable la acción desaturadora de la bilis litogénica de dicho ácido. Han sido descritos casos de pancreatitis litiasica^{6,7}, barajándose como posibles mecanismos etiológicos malformación anatómica, hipertonicidad del esfínter de Oddi y aumento de la viscosidad del flujo biliar por deficiencia pancreática exocrina. El interés de estos casos reside en la obligación de considerar este diagnóstico en pacientes en tratamiento con análogos de somatostatina que presenten dolor abdominal y la necesidad de un fármaco eficaz en la prevención y tratamiento de las litiasis biliares, evitando así complicaciones de mayor gravedad. El ácido ursodeoxicólico parece reunir estas cualidades.

B. Cánovas, D. A. de Luis, P. Beato y P. Zurita
Servicio de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

SILOSTAR®

Nebivolol

Silostar® Nebivolol (dihidrato) NOMBRE DEL MEDICAMENTO: SILOSTAR®, 5 mg comprimidos. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA: Cada comprimido contiene: Nebivolol (BC), dihidrato 5,45 mg (equivalente a 5 mg de nebivolol). Excipientes: Policosano 80, metilhidroxipropilcelulosa (E-494), lactosa monohidrato, almidón de maíz, croscarmellose sódica, celulosa microcristalina (E-461), silico coloidal anhídrido, estearato magnésico. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de la hipertensión arterial. **Posología y forma de administración:** Adultos: La dosis es un comprimido (5 mg) al día, preferentemente a la misma hora del día. Los comprimidos pueden tomarse durante las comidas. El efecto de descenso de la presión arterial se establece después de 1-1 semanas de tratamiento. En algunos casos, el efecto óptimo se alcanza después de 4 semanas. Combinación con otros agentes antihipertensivos: Los beta-bloqueantes pueden utilizarse solos o convenientemente con otros agentes antihipertensivos. Hasta la fecha, un efecto antihipertensivo adicional se ha observado sólo con nebivolol 5 mg con hidrocloruro de 12,5-25 mg. Efectos como insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg al día. Si es necesario, la dosis puede incrementarse a 5 mg. Pacientes con insuficiencia hepática: Los datos de pacientes con insuficiencia hepática o función hepática alterada son limitados. Por consiguiente, la administración de SILOSTAR en estos pacientes está contraindicada. Atención: En pacientes mayores de 65 años, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg al día. Si es necesario, la dosis puede ser incrementada a 5 mg. Se advierte, dada la limitada experiencia con pacientes mayores de 75 años, en estos pacientes la administración se debe realizar con precaución y se deben monitorizar de forma continuada. Niños: No se han realizado estudios en niños. Por consiguiente no se recomienda el uso en niños. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a SILOSTAR. Insuficiencia hepática o función hepática alterada. Embarazo y lactancia. Los antagonistas beta-adérgicos están contraindicados en: - Shock cardiogénico, - Insuficiencia cardiaca no controlada, - Enfermedad del seno, - Intolerancia al bloqueo sino-auricular, - Bloqueo cardiaco de segundo y tercer grado, - Historia de broncoespasmo y asma bronquial, - Frecuencia cardíaca no tratada, - Acidosis metabólica, - Bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 50 latidos/minuto), - Hipotensión, - Alteraciones graves de la conducción eléctrica. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Los siguientes advertencias y precauciones son aplicables a los antagonistas beta-adérgicos en general. * Astenia: El bloqueo beta continuado reduce el tiempo de respuesta durante la inducción y la resolución. Si se interrumpe el bloqueo beta en la preparación de la cirugía, se deberá discontinuar el antagonista beta-adérgico al menos 24 horas antes. Se debe tener precaución con el uso de ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica, tales como octopreno, éter o trifenilmetil. El paciente puede ser propenso frente a reacciones vasales mediante administración intravenosa de atropina. * Conducción eléctrica: En general, los antagonistas beta-adérgicos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (IC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado. En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con antagonistas beta-adérgicos debe ser discontinuado gradualmente, p. ej. sobre 1-2 semanas. Si es necesario, la terapia de sustitución debe iniciarse al mismo tiempo, para prevenir la exacerbación de la angina pectoris. Los antagonistas beta-adérgicos pueden inducir bradicardia: si el pulso desciende por debajo de 50 - 55 latidos/minuto en reposo y/o el paciente experimenta síntomas que sugieren una bradicardia, se debe reducir la dosis. Los antagonistas beta-adérgicos deben emplearse con precaución y se deben monitorizar de forma continuada, en pacientes con bloqueo cardiaco de primer grado, debido al efecto negativo de los beta-bloqueantes en el tiempo de conducción. - en pacientes con angina de Prinzmetal debido a vasospasmo arterial coronario mediado por el receptor alfa; los antagonistas beta-adérgicos pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina. * Metabolismo: Los antagonistas beta-adérgicos no altera los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. De todas formas, se debe tener precaución en pacientes diabéticos, ya que nebivolol puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones). Los antagonistas beta-adérgicos pueden enmascarar los síntomas de taquicardia en el hipertensión. Una supresión brusca de la medicación puede intensificar los síntomas. * Respiratorio: En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los antagonistas beta-adérgicos deben utilizarse con precaución ya que se puede agravar la broncoconstricción. Otros: Los pacientes con historia de parosismo deben tomar antagonistas beta-adérgicos solamente después de una consideración detallada. Los antagonistas beta-adérgicos pueden incrementar la sensibilidad frente a alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Los siguientes interacciones son aplicables a los antagonistas beta-adérgicos en general. * Antagonistas del calcio: Se debe tener precaución cuando se administran antagonistas beta-adérgicos con antagonistas del calcio de tipo verapamilo o diltiazem, debido a su influencia negativa sobre la contractilidad y la conducción atrioventricular. El verapamilo intravenoso está contraindicado en pacientes en tratamiento con SILOSTAR. * Antimicrobianos: Se debe tener precaución cuando se administran antagonistas beta-adérgicos con antimicrobianos en asociación con fármacos antimicrobianos de Clase I y amoxicilina, ya que su efecto sobre la conducción atrial y su efecto inotrópico negativo pueden ser potenciados. * Ocular: Los antagonistas beta-adérgicos incrementan el riesgo de hipotensión de rebote después del abandono súbito de un tratamiento crónico con clonidina. * Digital: Las glucosidas digitales asociadas con antagonistas beta-adérgicos pueden incrementar el tiempo de conducción atrio-ventricular. Los estudios clínicos con nebivolol no mostraron ninguna evidencia clínica de interacción. Nebivolol no influye sobre la cinética de la digoxina. * Insulina y otros antidiabéticos orales: Aunque SILOSTAR no altera los niveles de glucosa, pueden enmascararse ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia). * Anestésicos: El uso concomitante de antagonistas beta-adérgicos y anestésicos puede intensificar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión. El anestésico debe ser informado cuando el paciente está tomando SILOSTAR. * Ocaso: El uso concomitante de ANI no afecta la acción hipotensora de SILOSTAR. La administración conjunta de clonidina incrementa los niveles plasmáticos de nebivolol, sin modificar su efecto clínico. La administración conjunta de clonidina no afecta la farmacocinética de nebivolol. Dado que SILOSTAR puede torcerse con las comidas, y los antiácidos entre comidas, ambos tratamientos pueden co-precipitar. Combinando nebivolol con nicotina se incrementa ligeramente los niveles en plasma de ambos fármacos, sin modificar el efecto clínico. La administración conjunta con alcohol, fencemida o bicitramina no alteró la farmacocinética de nebivolol. Nebivolol no tuvo efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de la warfarina. Los agentes simpatomiméticos pueden contrarrestar el efecto de los antagonistas beta-adérgicos. Los agentes beta-adérgicos pueden oponerse a la acción alfa-adérgica de ciertos agentes simpatomiméticos con ambos efectos tanto alfa como beta-adérgicos (leop y hipertensión, taquicardia severa y bloqueo cardíaco). La administración concomitante de antihipertensivos tioridol, torazidol y losartano puede incrementar el efecto hipotensor. Dado que el metabolismo de nebivolol implica a la isoenzima CYP2D6, la administración concomitante de inhibidores de la reacción de acetilación u otros compuestos metabolizados principalmente por esta vía, puede hacer que metabolizadores rápidos pasen a metabolizadores lentos. **Embarazo y lactancia:** * Uso en el embarazo: No existen datos suficientes sobre el uso de SILOSTAR durante la gestación humana para determinar su potencial de peligrosidad. Los estudios en animales no han mostrado ningún indicio efectos nocivos, aparte de la pérdida en sus propiedades farmacológicas. Los beta-bloqueantes reducen la perfusión placentaria, lo cual que produce muerte fetal intrauterina, inmadurez y parto prematuro. Además pueden producirse efectos adversos (taq, hipoglucemia y linfopenia) en el feto y el neonato. Existe un riesgo inminente de complicaciones cardíacas y pulmonares en el neonato en periodo post-natal. Por lo tanto, SILOSTAR no debe usarse durante el embarazo. * Uso durante la lactancia: La mayoría de los beta-bloqueantes, particularmente los compuestos lipofílicos como nebivolol y sus metabolitos activos pasan a la leche materna en grado variable. Ya que no se conoce a nebivolol se debe tener precaución por la leche materna, esta contraindica la administración de SILOSTAR durante la lactancia. Estudios en animales han demostrado que nebivolol se excreta por la leche materna. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** No hay estudios de los efectos de SILOSTAR sobre la capacidad de conducir. Los estudios farmacodinámicos han demostrado que SILOSTAR no afecta la función psicomotriz: Cuando se conducen vehículos o se maneja maquinaria, los pacientes deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden aparecer mareos y náusea. **Reacciones adversas:** La mayoría de efectos son de leves a moderados. Los efectos secundarios más frecuentes (con una incidencia de 10%) son dolor de cabeza, mareos, cansancio y parosmia. Otros efectos adversos observados al menos en el 1% de los pacientes tratados con SILOSTAR son: bradicardia, ralentización de la conducción AV / bloqueo AV, hipotensión, insuficiencia cardiaca, linfopenia (de clasificación intermitente), visión alterada, inestabilidad, depresión, pesadillas, dispepsia, fatiga, vómitos, broncoespasmo, náusea, siguientes efectos adversos se han observado también con algunos antagonistas beta-adérgicos: alteraciones visuales, zumbidos, confusión, estados febricitantes, fenómeno de Raynaud, sequedad de ojos y toxicidad ocular-mucocutánea de tipo parietal. **Sobredosis:** No hay datos disponibles acerca de la sobredosisación con SILOSTAR. * Síntomas: Los síntomas de sobredosisación con beta-bloqueantes son: bradycardia, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia cardiaca aguda. * Tratamiento: En el caso de sobredosisación o en caso de hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estrecha supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Los niveles de glucosa en sangre o componente de cualquier residuo del fármaco todavía presente en el tracto gastrointestinal debe evaluarse mediante lavado gástrico, administración de carbón activado y laxante. Puede requerirse respiración artificial. La bradicardia o reacciones vasales importantes o intolerancia por administración de atropina o metilropina. La hipotensión y el shock deben tratarse con plasma/soluciones de plasma, y si es necesario, con una dosis de aproximadamente 5 µg/min, o dobutamina, empezando con una dosis de 2,5 µg/min, hasta que se haya obtenido efecto requerido. En casos refractarios, puede combinarse leopressina con dopamina. Si esto no produce el efecto deseado, puede considerarse la administración intravenosa de 50-100 µg/kg de glucagón. Si es necesario, la inyección puede repetirse dentro de una hora, para continuar el tratamiento con una infusión (a 0,5 µg/kg/h). En casos extremos de bradicardia resistente al tratamiento, puede implantarse marcapasos. **DATOS FARMACOLÓGICOS. Incompatibilidades:** No aplicable. **Indicaciones de uso/manipulación:** Ninguna o estas: PRECAUCIÓN Y P.P.: Evitar con 28 comprimidos. P.P. N. 2316. - p. 22. Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de salud española. **NOMBRE Y DIRECCIÓN PERMANENTE O RAZÓN SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN:** MENVARI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG, S.A. 15 Boulevard Roosevelt, L-1450-Luxembourg. **Topo licencia de Janssen Pharmaceutica NV, E Bélgica** Comercializada en España por: J. URIACH & Cia., S.A. Degà Balm, 18: 08025 Barcelona España



URIACH
http://www.uriach

Carta al Director

Reacción adversa con Montelukast

4 - Sr. Director:

Como es sabido el Montelukast es un antagonista específico del receptor de los cisteinil-leucotrienos comercializado en nuestro país en abril

5 - de 1998 como una nueva terapia antiastmática.

6 - Comunicamos el caso de un niño de 9 años con rinitis-asma bronquial que seguía tratamiento con budesonida 200 mcg cada 12 horas y, al no estar bien controlado, se añadió Montelukast 5 mg/24 horas; a los cuatro días de iniciar el tratamiento presenta cefalea, nerviosismo, intranquilidad y sensación de caída de objetos sobre sí mismo. Este episodio cede espontáneamente persistiendo cefaleas en los días posteriores. A los 20 días presenta nuevo episodio de cefalea intensa, sensación de caída de objetos, agitación y agresividad, repitiéndose estos episodios a lo largo de la noche. Visto por el psiquiatra infantil y después del estudio pertinente, es diagnosticado de terrores nocturnos probablemente relacionados con Montelukast, por lo que se le indica tranxilium que sólo precisa las primeras 48 horas y se suspende Montelukast.

Los síntomas descritos los relacionamos con Montelukast porque nunca los había presentado anteriormente, el psiquiatra no encontró otra patología que pudiera justificar el cuadro y no ha presentado otros episodios un año después de suspender Montelukast, manteniendo como tratamiento budesonida.

Debido a que este fármaco hace poco tiempo que está en el mercado no están totalmente establecidos sus efectos adversos. En el estudio de Knorr y col.¹ se describe la cefalea como el efecto secundario más frecuente; en la bibliografía sólo hemos encontrado en una publicación del *Current Problems in Pharmacovigilance*² mención sobre reacciones psíquicas donde incluyen agitación e inquietud.

38 - El caso presentado nos parece totalmente excepcional pero debido a la importancia de los síntomas creemos interesante su comunicación.

L. Zapatero Remón,
M. I. Martínez Molero,
Z. Sierra de Grado

Sección de Alergia Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg B, Reiss TF, Becker A. Montelukast for chronic asthma in 6 to 14 year old children: a randomized, double-blind trial. *JAMA* 1998; 279:1181-1186.
2. Leukotriene antagonists, a new class of asthma treatment. *Curren Problems in Pharmacovigilance* 1998; 24:1-2.

Cartas al Director

1- Sr. Director

He observado en el número recibido de la revista ANS de Jul.-Sept., Vol. 6, N.º 3, que en el artículo titulado "Conservas vegetales: una revisión de sus etiquetas", de J. Soto et al, el estudio de aditivos se ha basado en legislaciones que han sido derogadas por el R. D. 2001/95 (BOE 22/01/96) que aprueba la lista positiva de aditivos colorantes autorizados y el R. D. 145/97 (BOE 22/03/97) que aprueba la lista positiva de aditivos distintos de colorantes y edulcorantes para su uso en la elaboración de productos alimenticios, así como sus condiciones de utilización.

- 12 - Por otra parte, reseñar que según las normas de etiquetado no existe obligación de indicar las cantidades añadidas de aditivos, pues la obligación se li-

mita a la indicación de la categoría y nombre específico o número CE. Por lo cual no parece procedente señalar como defecto de etiquetado la omisión del contenido cuantitativo de aditivos a la que se refiere en este artículo los penúltimos párrafos de las páginas 61 y 62.

- 21 -
22 - Por los motivos expuestos los resultados, la discusión y las conclusiones del citado artículo pueden resultar, al menos en parte, no ciertos, al no haberse ajustado el estudio realizado a la normativa vigente.

M. MALO MATEO

Servicio de Higiene de los Alimentos. Santander

Methodological flaws exist in the study of patient-centredness of consultations <i>Wai-Ching Leung</i>	1008
Time to go public on performance? <i>C E Clark</i>	1008
Pharmacist intervention in general practice <i>A Williams</i>	1009
Implications of the UKPDS study for general practice care of type 2 diabetes	

<i>E Brankin and M Fisher</i>	1009
Use of HRT in an inner-city general practice <i>H Wainpenny and P Oakshott</i>	1009
Small groups and preparation for FBA <i>J Holden and A Kay</i>	1010
Not poetry, please... <i>G Bolton</i>	1010

Note to authors of letters: Letters submitted for

publication should not exceed 400 words. All letters are subject to editing and may be shortened. Letters may be sent either by post (please use double spacing and, if possible, include a Word for Windows or plain text version on an IBM PC-formatted disk), or by e-mail (addressed to journal@rcgp.org.uk; please include your postal address). All letters are acknowledged on receipt, but we regret that we cannot notify authors regarding publication.

Methodological flaws exist in the study of patient-centredness of consultations

4 - Sir,

Kinnersley *et al* (September *Journal*)¹ concluded from their study that patient-centredness styles of consulting produce benefits in terms of increased patient satisfaction for those consulting for new episodes of care in Britain. However, several issues relating to the study design and analysis should be addressed.

9 -

10 -

The unit of study was intended to be the patient in the initial design, but the GP was used as the unit of study in the analysis. This change of strategy gives rise to two problems. First, as the consulting style of a GP was assessed from the analysis of a single consultation, the specific consultation must be selected in such a way so that systematic bias is minimized. For example, among patients who were dissatisfied, those who received patient-centred style of consulting might feel more at ease to refuse to complete the last two questionnaires. This would give rise to systematic bias, which would account for the authors' findings. The degree of selection bias cannot be accurately assessed from the research procedure (Figure 1) since the patients were used as units for investigation, but is likely to be considerable. It is known that 12% and 22% of the cohort of patients refused to complete questionnaires 2 and 3 respectively, but it is not known the distribution of the number of patients excluded for each GP. Secondly, as the authors pointed out, this method of analysis investigates the variation between consultations by different doctors, and that GPs are relatively inflexible in their consulting style. Hence, one cannot conclude from the study that teaching this style of consulting would lead to an improvement of patient satisfaction.

48 -

45 -

There are two problems with the analysis. First, many GPs perceive that a patient-centred consultation generally takes longer than a disease-focused doctor-centred style consultation, and a longer consultation might lead to higher patient satisfaction. Hence, the length of consultation should have been investigated as a

potential confounder. Secondly, the patient satisfaction and patient-centred scores are neither interval nor ratio variables. They are ordinal variables. Hence, it was inappropriate to use Pearson correlation coefficient and multiple regression using the actual scores. Appropriate techniques include Kendall's tau-b or Spearman's correlation coefficients and regression using the ranks of the scores.

Finally, we must be cautious in generalising the results to primary care in the UK in view of the highly selective nature of the GPs who participated in the study.

WAI-CHING LEUNG

Northern Region Public Health Medicine Training Scheme
County Durham Health Authority
Durham DH1 5XZ
E-mail: Wai_chingleung@hotmail.com

Reference

1. Kinnersley P, Stott N, Peters TJ, Harvey I. The patient-centredness of consultations and outcome in primary care. *Br J Gen Pract* 1999; **49**: 711-716.

Time to go public on performance?

4 - Sir,

Martin Marshall raises an important area of clinical governance in his editorial by demonstrating the pros and cons of public information and accountability (September *Journal*).¹ In particular, the dangers of misinterpretation of information, by lay and professional observers alike, are noted. Before any data enters the public domain it is crucial that the practitioners to whom it refers can have confidence in its quality; indeed, the Primary Care Act,² by imposing a statutory duty on PCGs to seek quality improvements, arguably requires them to present reliable data.

To provide a simple example, a recent PCG audit demonstrated that our practice had a higher than average request rate for hip X-rays. We analysed these results and found that over 50% demonstrated pathology, which in many cases warranted a referral. Thus, our request rate would seem to

be appropriately higher than average, and a case for encouraging more use of this investigation by other practices to detect and treat hip morbidity and make appropriate referrals to secondary care could be made. In addition, the quality of the audit data was found to be poor, in that only 50% of the requests attributed to myself had been made by me, the others being from my partners.

This example demonstrates how easily data can mislead. The danger of pressure to conform to the average is that good practice will be diluted. If the publication of performance indicators is to foster improved practice, then adequate resources must be devoted to defining and collating good quality data that we can trust, rather than reaching for existing flawed sources. Quality work of this nature will require greater funding than is currently available for clinical governance,³ but, unless we strongly argue for such resources, we are more likely to suffer declining morale from ill-informed public criticism than to be able to celebrate reliably documented good performance.

C E CLARK

The Mid Devon Medical Practice
School Surgery
Fore Street
Witheridge
Tiverton
Devon EX16 8AH

References

1. Marshall MN. Time to go public on performance? *Br J Gen Pract* 1999; **49**: 691-692.
2. Secretary of State for Health. *The new NHS: Modern, dependable*. London: DoH, 1997.
3. Smith LFP, Harris D. Clinical Governance - a new label for old ingredients: quality or quantity? *Br J Gen Pract* 1999; **49**: 339-340.

Pharmacist intervention in general practice

Sir,

Rodgers *et al* report that the use of a pharmacist did control prescribing expenditure

CORRESPONDENCE

Readers are encouraged to write letters to the editor concerning articles that have been published in GASTROENTEROLOGY. Short, general comments are also considered, but use of the Correspondence section for publication of original data in preliminary form is not encouraged. Letters should be typewritten double-spaced and submitted in triplicate.

Use of Hepatitis C-Infected Donors for Hepatitis C-Positive OLT Recipients

1 - Dear Sir:

We read with interest the recent article by Vargas et al.¹ dealing with outcome of liver transplantation in patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C who received hepatitis C-infected grafts. Hitherto, at least some of the transplant centers have been reluctant to use hepatitis C-positive donors for hepatitis C-positive recipients.

6 - 4 - We would like to share our experience with the use of hepatitis C-positive liver grafts in patients with end-stage hepatitis C liver disease. From June 1994 to June 1998, 247 patients underwent transplantation for hepatitis C end-stage liver disease at the University of Miami Medical Center. Eight of these patients received livers from anti-HCV-positive donors. The donors' transaminase levels were normal and all were RIBA reactive. However, only 5 of 8 (62%) were viremic. Histological evaluation of the livers did not reveal any features of chronic active hepatitis, although 5 had mild portal triaditis and 2 had mild steatosis. HCV RNA by branched DNA assay, on stored sera, in the viremic donors (n = 5) ranged from 2×10^3 to $>120 \times 10^6$ equivalents/mL.

Follow-up in the recipients ranged from 5 to 47 months. All recipients maintained their pretransplant genotype except for 1 patient who had converted to mixed genotype 1a/1b from pretransplant genotype of 1b. Evidence of histological recurrence of mild chronic hepatitis was found in 6 of the 8 recipients; this was associated with viremia ranging from 2×10^3 to 43.68×10^6 equivalents/mL. Two recipients died 2.5 and 5 months after transplantation. The cause of death was attributed to severe HCV recurrence in both cases. Interestingly, these patients had received livers from the only 2 donors who had a high viremia of $>120 \times 10^6$ equivalents/mL and also had mild steatosis. The patient and graft survival in our recipients was 75% at 1 and 3 years of follow-up and was similar to other hepatitis C orthotopic liver transplant (OLT) patients who did not receive hepatitis C-positive grafts.

30 - 31 - Currently, there are enormous demands on transplant centers because of an increasing number of patients waiting for OLTs. End-stage hepatitis C liver disease has been progressively increasing as the major indication for OLT.² To meet the demands, the observations by us and Vargas et al. should encourage the use of hepatitis C grafts for hepatitis C-positive recipients quite regularly. However, the role of highly viremic donors, who may have steatosis, on subsequent outcome in recipients needs to be evaluated further because our small experience noted an adverse outcome in such cases. Currently, we do not have a rapid quantitative HCV RNA assay to be able to prospectively evaluate donor viremia before transplantation.

MARIA TORRES, M.D.
DEBBIE WEPPLER, R.N.
K. RAJENDER REDDY, M.D.
ANDREAS TZAKIS, M.D.
Center for Liver Diseases and Division of Transplantation
University of Miami School of Medicine
Miami, Florida

Vargas HE, Laskus T, Wang L-F, et al. Outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected patients who received hepatitis C-infected grafts. *Gastroenterology* 1999;117:149-153.
2. Belle SH, Beringer KC, Detre KM. *Clin Transpl* 1996;15-29.

Search for Mumps Virus Genome in Intestinal Biopsy Specimens of Patients With IBD

4 - Dear Sir:

In their recent article Montgomery et al.¹ provided conclusive evidence suggesting that combined infection with measles and mumps in the same year of life during early childhood significantly enhances the risk of both later ulcerative colitis and Crohn's disease. This epidemiological study expands previous trials indicating that childhood exposure to measles may be associated with the development of inflammatory bowel disease (IBD).^{2,3} Although these findings were not confirmed by others,⁴ several studies have pointed toward a role of persistent measles virus infection of the intestinal endothelium in the etiopathogenesis of Crohn's disease.^{5,6}

41 - 42 - Stimulated by the article of Montgomery et al.,¹ we searched for mumps viral transcripts in intestinal biopsy specimens of 15 patients with Crohn's disease and 9 patients with ulcerative colitis (8 male and 14 female). Briefly, paraffin-embedded tissue samples were deparaffinized by xylol and ethanol treatment. Nucleic acids were prepared by extraction with a commercially available kit (High Pure Viral Nucleic Acid Kit; Boehringer Mannheim). One fifth of prepared viral RNA was reverse transcribed using reverse transcriptase (Superscript, GIBCO BRL), and 1/20 of complementary DNA was used as template for polymerase chain reaction (PCR). Outer primers neighbored to and inner primers within the region encoding for the SH protein were used in a nested PCR reaction (40 cycles of amplification at an annealing temperature of 55°C). PCR products were analyzed on 2% agarose gels. For verification, products were subjected to restriction enzyme digestion with specific restriction enzymes. By using this approach we were unable to detect mumps viral RNA in any of the intestinal biopsy specimens.

37 - 38 - To the best of our knowledge, this is the first attempt aimed at the detection of mumps virus genome in intestinal biopsy specimens of patients with IBD. Based on our negative finding, persistent mumps infection of the intestine does not appear to be present in established IBD. This result, and earlier attempts by other groups^{1,4,5} and ourselves¹⁶ failing to detect measles virus transcripts in intestinal biopsy specimens, do not disprove a role for paramyxovirus infection in Crohn's disease or ulcerative colitis. Combined paramyxovirus infections during early childhood could trigger the development of IBD. Paramyxovirus possibly vanishes later in life after inducing immunoregulatory disturbances, which are then perpetuated throughout the course of the disease. Hence, our negative results are not necessarily a contradiction to the data presented by Montgomery et al. but rather supplement their findings.

44 - C. FOLWACZNY*
G. JÄGER¹
D. SCHNETTLER*
B. WIEBECKE³
K. LOESCHKE*
*Medizinische Klinik Innenstadt
¹Max von Pettenkofer Institut
³Pathologisches Institut
Ludwig-Maximilians-Universität
Munich, Germany

References

1. Roll U, Christie M, Fuctenbusch M, Payton M, Hawkes C, Ziegler AG (1996) Perinatal autoimmunity in offspring of diabetic parents. *Diabetes* 45: 967-973
2. Lindberg B, Ivarsson SA, Landin-Olsson M, Sundkvist G, Lernmark A (1999) Islet autoantibodies in cord blood from children who developed Type I (insulin dependent) diabetes mellitus before 15 years of age. *Diabetologia* 42: 181-187
3. Bazzigaluppi E, Bonfanti R, Bingley PJ, Bosi E, Bonifacio E (1999) Capillary Whole blood measurement of islet autoantibodies. *Diabetes Care* 22: 275-279
4. Nesperke HE, Bonifacio E, Ziegler AG (1999) Immunoglobulin G insulin autoantibodies in BABYDIAB offspring appear postnatally; sensitive early detection using a protein A/G based radiobinding assay. *J Clinical Endocrinology and Metabolism* 84: 1239-1243
5. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E (1999) Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring parents with type I diabetes. *Diabetes* 48: 460-468

Islet autoantibodies in cord blood could be a risk factor for future diabetes

4. Dear Sir,

Bonfanti et al. present an interesting investigation in their letter and make comparisons with our recent study [1]. Their material differs from ours on several important points. Our study included 81 children with an age at diagnosis of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus from 0.9 years to 14.9 years (median 8.4 years). We had a different methodology because frozen sera were used allowing analysis of GAD65Ab, ICA512Ab and IAA as well as ICA. Apart from those differences it is important to emphasise that no child who developed Type I diabetes before 5 years of age, had cord blood GAD65Ab, ICA512Ab or IAA in our study. This is in complete agreement with the findings by Bonfanti et al. In another study of islet autoantibodies, one out of six children developing Type I diabetes at an age of 11-29 months had ICA in the cord blood [2].

16
17 - The cord blood autoantibody-positive children in our study did not have an earlier clinical onset of Type I diabetes compared with the antibody-negative ones. Intrauterine factors could still have an important role. This is suggested by the findings that congenital rubella is associated with a greatly increased risk of Type I diabetes 10-30 years after the intrauterine infection.

Transport of maternal IgG over the placenta barrier is an active Fc-γ receptor-mediated process. It starts in the 17th week of gestation and gives the newborn full-term baby an IgG concentration which is 150% of that of the mother [3]. In our study, sera were also available from the mother at the time of delivery in 13 out of 14 children with islet autoantibodies. Positivity of the concomitant autoantibody in the mother could only be detected in 2 out of 13 subjects. This is in contrast to our earlier study of non-diabetic children born to non-diabetic mothers that develop Type I diabetes 1-18 years after pregnancy. All children ($n = 14$) with islet antibodies in cord blood, had mothers seropositive for the same autoantibodies [4].

The possibility of fetally produced autoantibodies is not completely excluded. The ability of the fetus to react with antenatal active immunisation and IgG production has been shown earlier. Vaccination against tetanus of the mother between 5-8 months of gestation, resulted in neonatally detected anti-tetanus IgG and IgM produced by the fetus [5]. An earlier

study implicated that antibodies are produced by the fetus when one of the infants with antibody-positivity at birth continued to be IAA positive at follow-up at 2 years of age [6]. Concordant with this is our observation that the ICA antigen is present in the fetal pancreas which shows the possibility of autoimmune reactions against beta cells in utero [7]. We have earlier shown the presence of non-islet pancreatic autoantibodies in two children with permanent neonatal Type I diabetes mellitus [8].

51
52 - The main finding in our study was: although offspring to mothers with Type I diabetes were excluded, the children later developing Type I diabetes had statistically significantly higher prevalence of cord blood islet autoantibodies compared with control subjects. This implicates cord blood islet autoantibodies as a risk factor for future Type I diabetes independently of the origin of these autoantibodies.

Yours sincerely,

B. Lindberg, S.-A. Ivarsson, Å. Lernmark

References

1. Lindberg B, Ivarsson S-A, Landin-Olsson M, Sundkvist G, Svanberg L, Lernmark Å (1999) Islet autoantibodies in cord blood from children who developed Type I diabetes before 15 years of age. *Diabetologia* 42: 181-187
2. Bottazzo G, Cossu E, Cirillo R et al. (1997) Sardinia: A battlefield approach to type 1 diabetes epidemiology. *Horm Res* 48: 64-66
3. Landor M (1995) Maternal-fetal transfer of immunoglobulins. *Ann Allergy Asthma Immunol* 74: 279-283
4. Ivarsson SA, Ackefors M, Carlsson A et al. (1997) Glutamate decarboxylase antibodies in non-diabetic pregnancies precedes insulin-dependent diabetes in the mother but not necessarily in the offspring. *Autoimmunity* 26: 261-269
5. Hahn-Zoric M, Carlsson R, Bjorkander J et al. (1992) Presence of nonmaternal antibodies in newborns of mothers with antibody deficiencies. *Pediatr Res* 32: 150-154
6. Ziegler AG, Hillebrand B, Rabl W et al. (1993) On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: a prospective study from birth. *Diabetologia* 36: 402-408
7. Sundkvist G, Bergqvist A, Weibull et al. (1991) Islet cell antibody reactivity with human fetal pancreatic islets. *Diabetes Res Clin Pract* 14: 1-8
8. Ivarsson SA, Marner B, Lernmark Å, Nilsson KO (1988) Nonislet pancreatic autoantibodies in sibship with permanent neonatal insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 37: 347-350

Corresponding author: Dr. B. Lindberg, Department of Paediatrics, Malmö University Hospital, S-205 02 Malmö, Sweden

Letter to the Editors

Effect of gamma-linolenic acid on plasma and membrane lipids and renal prostaglandins in old subjects

1- Ageing is associated with decreased activity of delta-6-desaturase which converts linoleic acid to gamma-linolenic acid (GLA). This defect may alter plasma and membrane lipids and eicosanoid biosynthesis [1]. The aim of this pilot study was to test whether a prolonged supply of exogenous GLA to old subjects may overcome the presumed enzymatic defect and may improve their metabolic and clinical status. Ten mobile elderly subjects without endocrine and degenerative diseases, aged 83 ± 8 years (s.d.), were investigated during initial hospitalization and then discharged on ambulatory treatment for 3 months with a daily supplement of 320 mg of GLA given as Epogam capsules (Scotia Pharmaceuticals Ltd) 4×2 /day; each capsule containing 500 mg of evening primrose oil supplying 40 mg of GLA [2] and 10 mg of vitamin E as antioxidant. We measured arterial blood pressure (BP), heart rate, body weight, renal function, plasma lipids, plasma and erythrocyte membrane fatty acids (C14-C22) and urinary prostaglandins (PG) 6-keto- $F_{1\alpha}$, E_2 , $F_{2\alpha}$ and thromboxane (Tx) B_2 before and after 30 and 90 days (D) of treatment. Renal parameters and PGs were measured in a morning (4 h collection) urinary sample. Biochemical measurements were performed by automated laboratory techniques, plasma and membrane (erythrocyte) fatty acids (FA) by automated gas chromatography [3] and urinary PGs were measured by radioimmunoassay after previous extraction and HPLC separation [4]. Statistical analysis was performed by non-parametric Friedman test. All results were expressed by mean value \pm s.d. *P* value (Table 1) corresponds to the comparison of D_{30} and D_{90} values with D_0 values. The mean systolic and diastolic BP decreased by 2 and 5 mmHg, respectively (non-significant, NS) after 90 days of treatment which was well tolerated with only two patients reporting accelerated intestinal transit. Biochemical data showed cholesterol values 6.07 ± 1.30 mmol l^{-1} at D_0 and 5.81 ± 1.06 mmol l^{-1} at D_{90} (NS). HDL cholesterol values 1.81 ± 0.50 mmol l^{-1} at D_0 and 1.90 ± 0.51 mmol l^{-1} at D_{90} (NS) and Apo A1

values 1.35 ± 0.30 g l^{-1} at D_0 and 1.51 ± 0.30 g l^{-1} at D_{90} (NS). Renal functions were not significantly modified. The basal urinary 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ excretion was 150 ± 120 pg mg^{-1} creatinine, corresponding to low values found previously in this age category [4] and was not influenced by treatment. All other PGs were not significantly modified after 90 days of treatment (Tx B_2 +28%, PGF $_{2\alpha}$ +42%, PGE $_2$ from 698 ± 187 to 1104 ± 367 pg mg^{-1} creatinine, +58%). The effect of Epogam on plasma fatty acids is shown in Table 1.

50 - The treatment increased significantly plasma levels of dihomo-gamma-linolenic acid and decreased significantly oleic acid. Erythrocyte membrane fatty acids were not significantly influenced by Epogam treatment; dihomo-gamma-linolenic acid increased by 16% and linoleic acid by 11% indicating only slow exchange with plasma phospholipids. The treatment with Epogam for 3 months in 10 elderly subjects significantly increased plasma dihomo-gamma-linolenic acid, which is produced by exogenous supply of GLA and its elongation. The increase may also be due in part to the increased activity of delta-6-desaturase itself because GLA supplementation stimulates the enzyme [5]. Therefore the administration of GLA in the form of evening primrose oil can reverse the decline in delta-6-desaturase activity. Plasma lipids were not significantly modified however, total cholesterol decreased to a degree similar to that observed by Darcet *et al.* [6]. These modifications may be of clinical importance since high cholesterol levels inhibit delta-6-desaturase activity. The Epogam treatment stimulated the biosynthesis of renal prostanoids showing that renal cyclooxygenase is not affected by ageing, but urinary excretion of 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ was not modified suggesting reduced activity of prostacyclin synthase [4]. In conclusion, the treatment was associated with a beneficial reduction of cardiovascular risk factors and increased levels of higher unsaturated FA. Increased renal PGE $_2$ generation represents supplementary renal and cardiovascular benefit.

A. Hornych¹, F. Girault², S. Oravec¹, B. Forette² & D. F. Horrobin³

¹U-430 INSERM, Broussais Hospital, Paris

²St Perine Hospital, Paris, France and

³Scotia Research Institute, Stirling, Scotland

Correspondence: Dr A. Hornych, Inserm U-430, Hôpital Broussais, 96 rue Didot, 75674 Paris Cedex 14, France. Tel: 33-1-43-95-95. Fax: 33-1-43-95-59.

Received 16 November 1998

accepted 2 September 1999

Chlamydia pneumoniae as a Trigger of Reactive Arthritis

KJETIL K. MELBY¹, TORE K. KVIEN², ANNE GLENNÅS² and GABRIEL ÅNESTAD³

From the ¹Department of Microbiology, Ullevål University Hospital, ²Oslo City Department of Rheumatology, Diakonhjemmet Hospital, and ³Department of Virology, National Institute of Public Health, Oslo, Norway

Dear Sir,

Chlamydia is a genus of obligate intracellular Gram-negative bacteria comprising 3 species, *C. trachomatis* (CTR), *C. psittaci* (CPS) and *C. pneumoniae* (CPN). Reactive arthritis (ReA) has been reported after infections with both CTR (1, 2) and CPS (3). Few reports are available on the occurrence of ReA after infections with CPN (4-6). We have previously reported results from a 2-y epidemiological longitudinal study on patients with ReA (7). All patients were recruited by general practitioners in the City of Oslo and referred to a rheumatology outpatient department serving the region. All patients were subsequently evaluated clinically, as reported. Our first report indicated that CTR was a common trigger of ReA, as 25/186 patients had a genital CT infection identified by culture. The role of CPN was not assessed. In the present extended study, the antibody response to CPN was examined by a microimmunofluorescence (MIF) technique.

The patients were enrolled from March 1, 1988 to March 1, 1990 and included in a prospective study on ReA, were tested. All patients were examined for the presence of *Chlamydia trachomatis* in cervix urethra swabs by cultivation in cell culture. Further details of the patient inclusion and general examinations done on inclusion have been presented elsewhere (7). Of the 186 patients, 25 were positive by culture for *C. trachomatis*, 27 had enteroreactive arthritis (*Salmonella* sp. 16, *Yersinia* sp. 8, *Campylobacter* sp. 3). A total of 60 patients had possible ReA (self-limiting arthritis without any identified triggering microbiological agent) and 74 had other diagnoses. IgM, IgA and IgG antibodies to CPN were measured by a standard microimmunofluorescence technique described by Trecharne et al. (8) and Wang et al. (9) using CPN elementary body antigen (Washington Research Foundation, Seattle, WA, USA). Two-fold serum dilutions were used, starting at 1:8. Sheep antihuman IgG IF conjugates were obtained from Wellcome Diagnostics LTD (Dartford, UK) and rabbit antihuman IgM IF and antihuman IgA IF conjugates from DAKO A/S (Glostrup, Denmark). The tests were read blindly. A positive result was recorded when elementary bodies with bright fluorescence were observed. Criteria for recording sera as positive were as follows: IgG titre ≥ 512 ; IgM ≥ 16 according to Graystons et al. (10). These criteria have also been applied in a Norwegian study on CPN by Berdal et al. (11). For IgA, titre ≥ 512 , similar to IgG, was applied.

Four patients were positive for antibodies to CPN. Two had elevated IgM and 2 elevated IgG antibody titres. None were positive for more than 1 immunoglobulin class. The patients identified by serology as having a CPN infection had previously been classified as possible ReA, i.e. self-limiting arthritis without any identified triggering agent. Based on this prospective epidemiological study, we estimate that the occurrence of ReA triggered by CPN in our area is 4/186, i.e. 2.2% out of those referred for further examination suspecting ReA. None of the CPN patients were HLA-B27 positive, in contrast to patients with CTR diagnosed by culture, among whom 45% were positive (7). The erythrocyte sedimentation rate (ESR) was higher in the CPN group, whereas the levels of C-reactive protein (CRP) were similar. The mean age was 46 y in the CPN group and

26 y in the CTR culture positive group. The duration of arthritis and duration of morning stiffness, pain and number of joints affected were similar in the culture positive CTR patients and the serologically diagnosed CPN patients.

In this study 4 cases of ReA were found linked to CPN. Three CPN cases were primarily classified as possible ReA, whereas the fourth case was culture positive this case might be regarded as a CTR case. The patients had antibodies against both CTR (MIF data not shown) and CPN, with higher titre against CPN. This might be a result of CTR infection with reactivation of CPN antibody response. Thus, 4 cases out of 186 cases of initially ReA or possible ReA could possibly be attributed to CPN. CPN was vastly outnumbered by CTR as trigger of ReA. Very few reports have been published on CPN as a trigger of ReA. Gran et al. (4) reported pneumonia, myocarditis and ReA in 1 HLA-B27 negative male and Braun et al. (6) reported 5 cases of ReA triggered by CPN, of whom 2 were HLA-B27 negative and 2 positive. Saario et al. (5) reported another 3 cases. Our prospective epidemiological study extends these case reports. We estimated that the occurrence of ReA triggered by CPN in our area was 4/186, i.e. 2.2% in a patient population referred to further examination suspected suffering from ReA.

The clinical presentation of patients with ReA triggered by CPN appeared quite similar to patients with culture positive CTR. In a review, Sieper and Kingsley (15) presented information providing a basis for an assumption that HLA-B27 needs not necessarily be involved in ReA. In line with this all our cases were HLA-B27 negative. It must be stressed that the number of cases in our study was low and that data obtained related to epidemics of CPN infection might provide a more diverse picture in this context. Previous case reports on CPN ReA indicate that HLA-B27 is not necessarily involved (4-6).

The true number of CPN cases might be higher than demonstrated as some patients suffering from CPN infection do not necessarily mount antibody levels exceeding the criteria given in this study. Thus, Berdal et al. (11) have shown that an increase in the number of cases was seen when paired sera were analysed and a 4-fold increase in titre used as additional evidence for infection. Our choice of IgA cut-off ≥ 512 is high; reducing the cut off to ≥ 128 did not increase the number of CPN ReA cases in this study. In the present report, only indirect evidence of CPN infection is given. Culture of CPN is cumbersome and of apparently low sensitivity and PCR is not in routine use (12, 13). Thus, serology mostly likely detects more cases than would have been detected by culture. However, false positive results due to cross-reactants between CPN and CTR cannot be ruled out even by the use of MIF as the diagnostic method.

In conclusion, this study suggests that 4 cases of ReA due to CPN infection occurred in a series of 186 consecutive cases of possible ReA. All cases had a favourable course (14). As no outbreak of CPN infections occurred in the area, these figures probably suggest the general background of this disease in our community.

REFERENCES

1. Keat A. Reiter's syndrome and reactive arthritis in perspective. *Engl J Med* 1983; 309: 1606-15.

CORRESPONDENCE

METASTATIC PANCREATIC CANCER MASQUERADING AS PULMONARY SARCOIDOSIS

To the Editor:

Noncaseating granulomas are associated with several infectious or noninfectious conditions including sarcoidosis, which is usually a diagnosis of exclusion. The systemic nature of sarcoidosis often distinguishes it from local sarcoidlike responses to neoplasia. The granulomas of tumor-related sarcoidlike reaction, however, are morphologically identical to those of sarcoidosis and frequently also arise in the perivascular region. These granulomas are B-cell positive, which distinguishes them from the B-cell negative granulomas of sarcoidosis and mycobacterial infection but not from toxoplasmosis or from granulomatous lesions of unknown significance (1).

We evaluated a 71-year-old woman with 6 weeks of progressive dyspnea on exertion and pleuritic chest pain. Review of systems disclosed a 5-kg weight loss, generalized fatigue, and swollen ankles, especially the left. A computed tomographic (CT) angiogram demonstrated no pulmonary emboli, but there was multifocal opacification, predominantly in the lower lobes and bilateral pleural effusions (Figure 1). Frozen sections of lung and pleural biopsy specimens obtained from a left thorascopic procedure revealed chronic inflammation and noncaseating granulomas. The permanent sections, however, showed mucin-producing adenocarcinoma, suggestive of gastrointestinal origin, with prominent intrapulmonary lymphangitic spread. Also present were noncaseating granulomas, with positive immunohistochemical stain for B-cells within the granulomata (Figure 2). Further staging with an abdominal CT scan showed a large mass at the head of the pancreas.

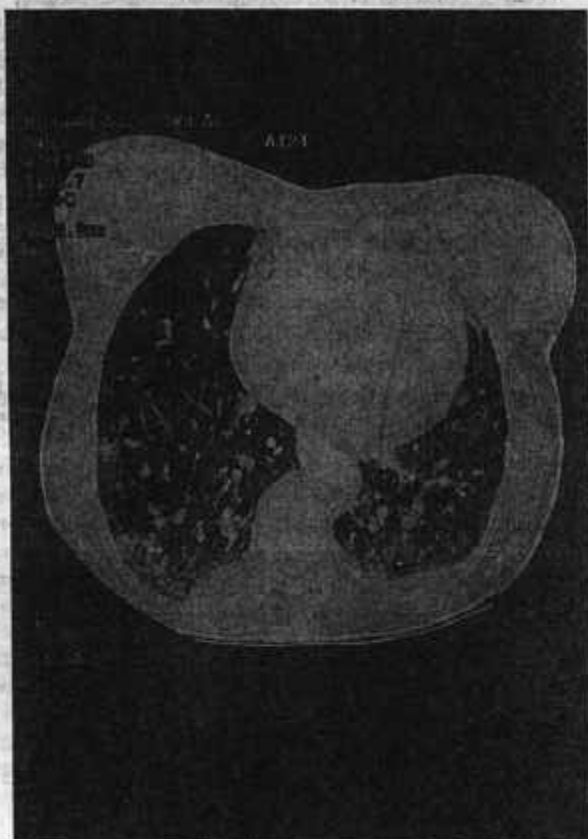


Figure 1. Computerized tomographic scan of the chest showed bilateral multifocal opacities in the lower lobes and small pleural effusions.

Tumor-related sarcoidlike reactions occur with an average frequency of 4% in carcinoma, 7% in non-Hodgkin's lymphoma, and 14% in Hodgkin's disease (2-4). In a retrospective study, 10 patients with malignancies had mediastinal or hilar lymph node enlargement or parenchymal disease that was presumed to be metastasis. Histopathologic examination demonstrated no tumor but numerous noncaseating granulomas in 8 of 10 patients. No distinctive radiographic pattern of disease distinguished sarcoidosis from sarcoidlike reaction (5).

Although the pathogenesis of tumor-related sarcoidlike lesions is unclear, the prevailing theory involves an immune reaction to the antigenic stimuli from the malignancy (6). This theory supports the concept that

presence of noncaseating granulomas may have prognostic importance. For instance, patients with Hodgkin's disease and noncaseating granulomas tended to have fewer relapses, longer survival, and a lower incidence of herpes zoster (7). -75

This case underscores the importance of being aware of the tumor-related sarcoidlike reaction and establishing the correct diagnosis. In his review, Brincker (8) suggests a systematic diagnostic approach to patients with granulomas that may be malignancy related. In addition to a thorough clinical evaluation, traditional histology should be supplemented with immunohistologic evaluation, as B-cell positivity in the central part of the granuloma is consistent with sarcoidlike reaction. In addition, prolonged follow-up is required

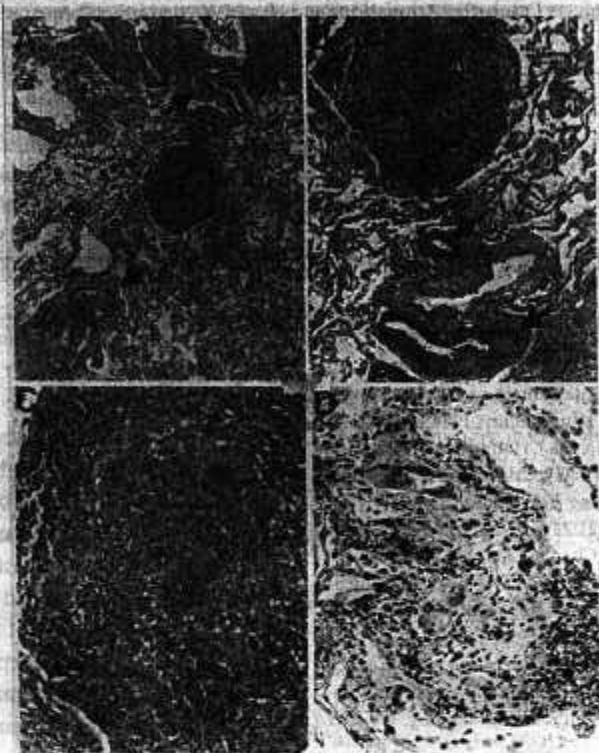


Figure 2. Photomicrographs of left lung biopsy findings: **A.** Low-power view of a typical granuloma (G) and well-differentiated neoplastic glands in perivascular lymphatic channels (arrows) (hematoxylin and eosin stain $\times 120$). **B.** Higher-power view of A (hematoxylin and eosin $\times 250$). **C.** Higher-power view of granuloma showing multinucleated giant cells (hematoxylin and eosin $\times 250$). **D.** immunohistochemical staining for B lymphocytes (CD 20) showing dark brown staining in positive cells.

FROM PROFOUND HYPOKALEMIA TO FATAL RHABDOMYOLYSIS AFTER SEVERE HEAD INJURY

To the Editor:

A 28-year-old man was admitted to the intensive care unit because of a severe head injury after a traffic accident. A computed tomographic scan of the brain showed a fracture of the right frontal bone and the base of skull, with cerebral contusion and subdural hemorrhage. Emergency craniotomy and intracranial pressure monitoring were performed. Postoperatively, he was treated with amoxicillin/clavulanate (1.2 g every 6 hours) and 100 mL of a 20% mannitol solution intravenously to reduce cerebral edema. However, he developed marked diuresis with urine output up to 200 mL per hour. His serum sodium level increased to >160 mmol/L, his serum potassium level decreased to 1.9 mmol/L, and his serum phosphate level decreased to <0.2 mmol/L within 11 hours (Table 1). He was diagnosed with central diabetes insipidus and treated with subcutaneous desmopressin (4 μ g every 4 hours), intravenous potassium (up to 15 to 20 mmol per hour), and fluids (5% dextrose at 105 to 200 mL per hour). However, profound hypokalemia persisted. A spot urine potassium level was 21 mmol/L when his serum potassium level was 1.5 mmol/L, suggesting persistent renal loss of potassium. The polyuric and hyperosmolar status became unresponsive to desmopressin, indicating the development of nephrogenic diabetes insipidus due to profound hypokalemia.

One day later, myoglobinuria and rhabdomyolysis developed with an elevated serum creatine kinase level (to a peak of 42,280 mmol/L). Rhabdomyolysis was complicated by acute renal failure with a rapid rise in his serum creatinine level (Table) that required dialysis. Although potassium replacement had been stopped when the serum potassium level was 2.3

91 - to establish the true nature of a granuloma-associated condition.

Jenny T. Mao, MD
Michael C. Fishbein, MD
Divisions of Pulmonary and
Critical Care Medicine and
Anatomic Pathology
University of California,
Los Angeles
School of Medicine
Los Angeles, California

1. Brincker H, Pedersen NT. Immunohistologic separation of B-cell positive granulomas from B-cell negative granulomas in paraffin-embedded tissue with special reference to tumor-related sarcoid reactions. *APMIS: Acta Pathologica Microbiologica, et Immunologica, Scandinavia*. 1991;99:282-290.
2. Nadel EM, Ackerman LV. Lesions resembling Boeck's sarcoid in lymph nodes

draining an area containing a malignant neoplasm. *Am J Clin Pathol*. 1950;20:952-957.

3. Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treat Rev*. 1986;13:147-156.
4. Kamiyoshihara M, Kawashima O, Ishikawa S, Morishita Y. Sarcoid reactions in primary pulmonary carcinoma: report of seven cases. *Oncol Rep*. 1998;1:177-180.
5. Hunsaker AR, Munden RF, Pugatch RD, Mentzer SJ. Sarcoidlike reaction in patients with malignancy. *Radiology*. 1996;200:255-261.
6. Tegen JM, Naess A, Aasen T, Morild I. Non-caseating granulomas in patients with hematologic malignancies: a report of three cases. *Acta Med Scand*. 1988;223:83-87.
7. O'Connell MJ, Schimpff SC, Kirschner RH, et al. Epithelioid granulomas in Hodgkin's disease: a favorable prognostic sign? *JAMA*. 1975;233:886-889.
8. Brincker H. Interpretation of granulomatous lesions in malignancy. *Acta Oncol*. 1992;6:85-89.

LETTERS TO THE EDITOR

Treatment of irritable bowel syndrome with loperamide oxide. An open study to determine optimal dosage

15-
16- DEAR SIR, Loperamide alleviates urgency and loose stools in irritable bowel syndrome via its action on opiate receptors in the intestinal mucosa [1–3]. According to our clinical experience there is a great variation in the dose required to achieve therapeutic effect and cause adverse events in patients with irritable bowel syndrome. Loperamide oxide is a new prodrug effective in chronic diarrhoea [4]. The substance is converted into the active agent, loperamide, by the anaerobic flora of the small bowel. This results in higher mucosal and lower plasma concentrations of loperamide, possibly leading to increased local/antisecretory action in the gut and decreased systemic/motility effect, minimizing the risk for adverse effects such as constipation, bloating and pain,

We have investigated 11 females and nine males with irritable bowel syndrome (mean age 39 years, range 20–60 years) in an open study to see whether loperamide oxide is able to alleviate urgency and loose stools in doses not inducing concurrent constipation, increased abdominal pain and bloating. Furthermore, it was our aim to study the between-subject variation of the dose required to achieve these effects.

The patients had a history of at least 6 months of abdominal pain or discomfort, bloating and disturbed defaecation according to the Rome criteria [5].

Organic disease was excluded by normal laboratory tests of sedimentation rate, C-reactive protein, haemoglobin, MCV, MCHC, MCH, white blood cell count, thrombocyte count, serum electrolytes, bilirubin, ALP, ALT, AST, LD, amylase, thyroid function, glucose, endomycium antibodies, lactose tolerance test, stool culture including clostridia and tests for ova, parasites and haemoglobin in the faeces, and urine test for blood, white cells, protein and glucose. Flexible sigmoidoscopy with mucosal biopsies was performed in all patients.

Loperamide oxide was taken as a single morning dose. After a 1-week baseline period without drug intake the patients began medication, increasing the dose stepwise by 1 mg each week up to a daily dose of 6 mg,

or until they experienced constipation, increased abdominal pain and/or bloating. Three patients wished to test higher doses of 7 mg ($n = 2$) and 9 mg ($n = 1$).

In order to follow the effects of the drug the patients kept daily records of their symptoms on a diary card used by us in previous studies [6, 7]. Responders were defined as those who recorded at least a 15% decrease, and nonresponders as those who did not record any decrease, in loose stools or urgency during the study.

Thirteen patients were responders, five were nonresponders and in two patients the diary cards were insufficient for analysis. A therapeutic dose was defined as the lowest dose associated with at least a 15% decrease in both loose stools and urgency. The therapeutic dose was, in all responders, lower than the dose associated with termination of the medication because of constipation or abdominal pain. None of the patients discontinued treatment because of increased bloating. The therapeutic daily dose was most often 2 mg and 3 mg; in one patient it was 1 mg, in five patients 2 mg, in four patients 3 mg and in three patients 4 mg. During the baseline period the responders were characterized by loose stools (median 62%, range 15–92%) and urgency (median 56%, range 12–86%) whilst the nonresponders were characterized by urgency (median 83%, range 25–100%) and normal consistency stools (median 41%, range 0–67%). In the responders the median (range) decrease in loose stools and urgency was 41% (15–92%) and 44% (15–75%), respectively, whilst taking a therapeutic dose compared to baseline.

As the present study is not placebo-controlled and the study population is small, the results should be interpreted with caution. However, the majority of patients recorded a considerable decrease in loose stools and urgency during treatment. This effect was achieved without concurrent increase in pain and bloating. In fact, both pain and bloating decreased in 12 of the 13 responders when they were taking the therapeutic dose (median 85%, range 57–100% decrease in hours of pain and median 52%, range 10–100% decrease in hours of bloating). The remaining responder experienced a two-fold increase in bloating whilst taking a therapeutic dose, but no increase in pain. These findings suggest that a larger placebo-controlled study on loperamide oxide in irritable bowel

syndrome is worthwhile. Since we found a considerable between-subject variation in the therapeutic dose, such a study should allow an initial phase of individual dose adjustment in order to find the most suitable dose for each patient.

The majority of the patients had stool frequency per week within the normal range during baseline (median 17, range 7–28; median 9, range 6–29 in responders and nonresponders, respectively). This would seem to indicate that the patients did not suffer from diarrhoea. However, this is in accordance with our previous experience based on diary card data collected in larger samples of patients [6, 7] where the majority of patients have an average stool frequency within the normal range regardless of stool consistency. Patients with irritable bowel syndrome complain of diarrhoea because they have loose stools and urgency, with average stool frequency within the normal range. The responders experienced a 29% (range 0–64%) decrease in stool frequency between baseline and the period when they were taking the therapeutic dose of the drug.

In conclusion, this open pilot study indicates that a considerable proportion of patients with irritable bowel syndrome may benefit from treatment with loperamide oxide in doses that are not associated with troublesome adverse effects. Patients responding most favourably are characterized by having both loose stools and urgency. A larger placebo-controlled study would be worthwhile.

The study was approved by the Committee of Research Ethics at the Faculty of Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden.

G. RAGNARSSON & G. BODEMAR

From the Department of Health and Environment, Division of Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Health Sciences, Linköping University, S-581 85 Linköping, Sweden

References

- 1 Lawö B, Stenestam M, Nielsen A-L. Loperamide in the treatment of irritable bowel syndrome. A double-blind placebo-controlled study. *Scand J Gastroenterol* 1987; (Suppl. 130).
- 2 Hovdenak N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1987; (Suppl. 130).
- 3 Elfskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 463–8.
- 4 Sun WM, Read NW, Verliden M. Effects of loperamide oxide on gastrointestinal transit time and anorectal function in patients

with chronic diarrhoea and faecal incontinence. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 34–8.

- 5 Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA, Heaton KW, Kruis W. Irritable bowel syndrome: guidelines for diagnosis. *Gastroenterol Int* 1989; 2: 92–5.
- 6 Ragnarsson G, Bodemar G. Pain is temporally related to eating but not to defaecation in the irritable bowel syndrome (IBS). Patients' description of diarrhoea, constipation and symptom variation during a 6-week study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 415–21.
- 7 Ragnarsson G, Bodemar G. Division of the irritable bowel syndrome into subgroups on the basis of daily recorded symptoms in two outpatient samples. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 993–1000.

Received 2 February 2000; revised 3 April 2000; accepted 4 April 2000.

Correspondence: Dr G. Ragnarsson, Medicinkliniken, Lasarettet i Motallu, 591 85 Motalla, Sweden (fax: +46 14177441).

Paradoxical glucose infusion for hypernatraemia in diabetic hyperglycaemic hyperosmolar syndrome

DEAR SIR, Half (0.45%) or normal (0.9%) saline infusion is usually applied for the treatment of hyperglycaemic hyperosmolar syndrome (HHS) [1–3]. Half saline infusion sometimes induces hypernatraemia with a progressive hyperosmolar state and eventual mortal outcome [2–4]. We have succeeded in treating progressive hypernatraemia by using paradoxical glucose infusion instead of half saline infusion in a type 2 diabetic patient with HHS.

A 21-year-old male patient was admitted with mild disorientation complaining of fatigability and with a history of polyuria. Several weeks before admission, he habitually drank 2 L or more of soft drinks. He had lost 12 kg of body weight during this period. On admission, his plasma glucose, sodium and osmolality were 80.6 mmol L⁻¹, 165 mmol L⁻¹ and 441 mmol kg⁻¹, respectively. Half saline at a rate of 500 mL h⁻¹ and continuous regular insulin infusion were started (Fig. 1, upper panel). There was a temporary improvement in his consciousness 2 h after initiation of insulin and half saline infusion. Eleven hours after initiation of infusion therapy, he became comatose again. At this time, his plasma glucose value decreased to 23.4 mmol L⁻¹. However, his serum sodium level increased progressively up to 172 mmol L⁻¹ (Fig. 1, middle panel). Despite his high blood glucose value, we tried to start an infusion of 5% glucose at a rate of 500 mL h⁻¹ in order to improve the hypernatraemia

^{99m}Tc-Apcitide Scintigraphy and the Detection of Acute Deep Vein Thrombosis

2. Takatsu H, Fujiwara H. Imaging of the "active" thrombus: can it be a new gold standard for acute deep vein thrombosis? *J Nucl Med.* 1999;40:2036-2037.

Pierre Weinmann
Jean-Luc Moretti
Avicenne University Hospital
Bobigny, France

1 - TO THE EDITOR: In a recent study, Taillefer et al. (1) reported encouraging results in the detection of acute deep vein thrombosis (ADVT) by ^{99m}Tc-apcitide, a synthetic glycoprotein IIb/IIIa receptor-binding peptide. The authors reported a sensitivity of 86.4% in the detection of ADVT when early and delayed sets of images were analyzed together. However, the inclusion of patients (7/22) with discordant results of scintigraphy (i.e., association of negative and positive results on the 3 sets of images) may be misleading and should be discussed.

9 - 10 - Five of 7 patients displayed late positivity only. This result could be explained by a low activity of the thrombus. Inclusion of these patients among the positive results can be accepted. However, 2 patients had early positivity only, with negative results at 120 min, and were included when all datasets were considered. The critical question is why does a thrombus result in early positive and late negative images? This could be explained by the hemodynamic action of the thrombus, which, though no longer active, delays the regional blood-pool clearance. However, other conditions that mimic ADVT in daily practice may also delay the regional blood-pool clearance (e.g., calf cellulitis and calf hematoma). Therefore, to include patients with positive early results only is questionable and may have deleterious therapeutic implications such as prescription of an anticoagulant in a patient with calf hematoma.

Takatsu and Fujiwara (2) correctly stated in their editorial that contrast-enhanced venography, although considered the gold standard, has real limitations. They argued that the accuracy of ^{99m}Tc-apcitide scintigraphy for detecting ADVT might be much higher than that obtained in this study. Their statement is valid for only 2 of 17 patients with late positive scintigraphy and negative contrast-enhanced venography. Their statement is not relevant however for the 3 patients (of 22) with proven ADVT and negative scintigraphy. Therefore, the sensitivity of ^{99m}Tc-apcitide scintigraphy to detect ADVT is lower than contrast-enhanced venography in this small series of patients. The sensitivity seems to be 76% when early positivity only is not considered. If the 2 patients with late positive scintigraphy and negative contrast-enhanced venography were assumed to have ADVT that was not detected by the gold-standard technique, this would lead to a sensitivity of 78%

40 - (18/23)

41 - ADVT diagnosis is a tough clinical challenge. Because of the major potential complications of ADVT, a new diagnostic tool should have a sensitivity that is at least equal to a reference technique. Regarding the results of this preliminary study, we cannot share the optimism of the authors of this paper and editorial.

46 -

Reply: We thank Drs. Weinmann and Moretti for their comments and note their concern over the inclusion in our study (1) of patients with discordant results on the 3 sets of ^{99m}Tc-apcitide images, which suggested that the final overall sensitivity of the test was "falsely" high.

As stated in our article (1), the major purpose of our study was to compare the diagnostic accuracy of early and delayed ^{99m}Tc-apcitide scintigraphy in patients with suspected acute deep vein thrombosis (ADVT) of the lower extremities. The major conclusion of the study was that although images obtained at 2 h after ^{99m}Tc-apcitide injection show the greatest overall accuracy compared with earlier images, combined analysis of image sets from at least 2 time points provides greater accuracy in the detection of ADVT. Therefore, it was clear that it was necessary to use both static and temporal criteria to obtain a high diagnostic accuracy. Although the 3 sets of images were all positive for a given patient in 54.5% (12/22) of patients with proven ADVT, ^{99m}Tc-apcitide studies with false-negative findings in 1 or more sets of images were seen in 10 cases. ^{99m}Tc-apcitide scintigraphy was positive in at least 2 sets of images in 3 cases, positive only on the delayed images in another 3 cases, and totally negative in 3 patients. ^{99m}Tc-apcitide scintigraphy was positive at 10 min in 1 patient only (and not in 2 patients as stated in the above Letter to the Editor). In this particular case, in a subanalysis looking at the diagnostic certainty of the test (not published yet), the ^{99m}Tc-apcitide study was read as definitely abnormal at 10 min and probably normal at 60 and 120 min, although the asymmetry of the vascular uptake was persistent but judged to be not significant on the separate reading by the observers who were blinded to the experiment. After the 3 images had been analyzed together, the observers agreed that this case should be read as positive for ADVT, taking into consideration the aspect of the asymmetrical vascular uptake on the 3 sets of images. Access to the 3 sets of images together was definitely beneficial to the observers, especially in more difficult cases.

Although ^{99m}Tc-apcitide uptake has been described at various degrees in cellulitis or hematoma, these conditions usually can be differentiated from ADVT by the extent, shape, and localization of the uptake. Other possible explanations will have to be evaluated to understand why some cases show more initial uptake, such as the size, localization, and age of the thrombus; the effect of anticoagulant and antiplatelet medication; and other localized hemodynamic parameters.

We must remind readers that ^{99m}Tc-apcitide scintigraphy is a novel type of diagnostic imaging procedure now available in clinical nuclear medicine. Therefore, criteria for positive and negative tests must be established and tested against a gold-standard method for ADVT, even an imperfect one such as

REFERENCES

1. Taillefer R, Thérèse E, Turpin S, et al. Comparison of early and delayed scintigraphy with ^{99m}Tc-apcitide and correlation with contrast-enhanced venography in detection of acute deep vein thrombosis. *J Nucl Med.* 1999;40:2029-2035.

HIV Pretest and Posttest Counseling: Still Missing From Medical School Curriculum

It has been almost 20 years since the first report about a disease that we now call AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) was published in the *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Shortly thereafter, serological testing to detect evidence of infection with human immunodeficiency virus (HIV) was developed, and guidelines were published for HIV counseling and testing. Today, the majority of HIV testing is performed in a broad range of medical care settings and not at publicly funded testing sites.¹

With the availability of more effective therapies, HIV testing has become even more important in preventive intervention. The major benefits of HIV testing are (1) the referral of HIV-seropositive persons for medical evaluation and treatment and other social services and (2) counseling to promote the necessary changes in behavior to reduce HIV transmission. Physicians play an essential role in this public health effort: as the principal providers of primary health care, the general public most frequently names them as the desired source for HIV testing.²

Despite the accumulated information on the importance of HIV testing, the majority of recent medical school graduates have had no training on HIV pretest and posttest counseling. It is not surprising then that, as Freedberg and Samet recently wrote, "a passive approach to HIV testing prevails in many clinical settings."³

In June 2000, we surveyed the incoming internal medicine interns (categorical, primary care, transitional, and preliminary programs) of Emory University about their experience with and knowledge of HIV testing. Among these 71 recent graduates from 41 medical schools, only 13% had received any formal training on HIV pretest and posttest counseling as part of their medical school curriculum. The majority of these trainings were brief, lasting only a couple of hours. Additionally, their clinical rotations did not prepare them with the necessary skills and experience. Only 24% had ever given a patient an HIV-positive result, with most having done so only once (range, 1-3 patients). While most responded that they felt comfortable discussing HIV and offering an HIV test to a patient, no one felt "completely comfortable" giving positive test results, and 37% felt uncomfortable doing so.

Knowledge of HIV testing guidelines was also weak. In January 1993, the Centers for Disease Control and Prevention recommended that HIV testing should be offered to all hospitalized patients, aged 15 to 54 years, at hospitals with an HIV seroprevalence rate greater than 1% or an HIV diagnosis rate of 1 per 1000 discharges.⁴ Over 7 years later, less than half of the interns were aware

of this recommendation. Additionally, 89% of the interns were unaware of HIV tests that provide same-day results, despite the fact that these tests have been approved by the Food and Drug Administration since 1992.

Emory University is located in Atlanta, Ga, an epicenter of HIV infection. Georgia is ranked ninth (by state) in cases of AIDS, and Atlanta is one of the major metropolitan areas that has reported more than 10 000 AIDS cases.⁵ Now more than ever, among the population served by Emory's house staff, skills on HIV testing and counseling are critical to provide appropriate medical care.

On July 1, 2000, these new physicians became the primary care providers for thousands of patients who are unaware that they are infected with HIV or may be at risk for HIV infection. They begin this position, 20 years into the AIDS epidemic, without any preparation for HIV pretest and posttest counseling. Clearly, despite all of the advances in therapies, medical training has fallen short in providing students with the necessary skills on one of the most important components of preventive care: HIV counseling and testing.

Sonya Green, BA
Carlos del Rio, MD
Atlanta, Ga

This study was supported in part by cooperative agreement UR3/CCU416463 from the Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ga.

1. Valdiserri RO, Holtgrave DR, West GR. Promoting early HIV diagnosis and entry into care [review]. *AIDS*. 1999;13:2317-2330.
2. Valdiserri RO, Holtgrave DR, Brackbill R. American adults' knowledge of HIV testing availability. *Am J Public Health*. 1993;83:525-528.
3. Freedberg KA, Samet JH. Think HIV: why physicians should lower their threshold for HIV testing [review]. *Arch Intern Med*. 1999;159:1994-2000.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for HIV testing services for inpatients and outpatients in acute-care hospital settings and technical guidance on HIV counseling. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1993; 42(RR-2):1-6. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00020631.htm>. Last accessed on September 21, 2000. Accessibility verified September 21, 2000.
5. Centers for Disease Control and Prevention. AIDS Surveillance Report, Year-end 1999 Edition, Vol. 11, No. 2. Available at <http://www.cdc.gov/hiv/stats/hasr1102.htm>. Accessibility verified September 21, 2000.

Toxic Granulation Neutrophils and C-Reactive Protein

Toxic granulation neutrophils (TGNs), which have prominent azurophilic cytoplasmic granules in blood smears stained by the Wright or May-Grünwald-Giemsa technique, appear in blood when inflammation occurs. Chemotaxis, migration, phagocytosis, bactericidal activity, and the density of surface IgG-Fc receptor III are decreased in TGNs,¹ but myeloperoxidase activity and nitroblue tetrazolium reduction activity are increased.² On the other hand, serum levels of C-

Correspondence

Chronic pain in primary care

- 4 - Smith *et al.*¹ in their recent review on chronic pain in primary care drew attention to the fact that most research on chronic pain has emerged from special clinics rather than from primary care. This consequently limits the validity of the findings.
- 5 - In 1996, over a 4-week period (1 week in each season), we conducted a national survey in Finland on pain patients in primary health care. We took a representative sample of 25 health centres of all 250 Finnish primary health care centres. Pain was the main reason for 29% of patient visits and, additionally, a secondary reason for a further 11% of the total 5646 patient visits. One-fifth of the pain patients had suffered from pain for >6 months, and three out of every 10 had suffered from pain for at least 3 months. The older the patients were, the more often they complained of continuous or daily pains. One in every four patients ≥70 years old complained of continuous pains. According to the ICPC classification, musculoskeletal symptoms were the most common reasons (52%) for seeing a physician due to pain.²
- In their article, Smith *et al.* emphasized the point that chronic pain can have a profound impact on patients' lives, on their sense of self and identity. In our study, we used a modified Nottingham Health Profile instrument to assess the impact of chronic pain on the patients' well-being. Those chronic pain patients who had suffered from pain for >6 months reported deleterious consequences of pain as follows: limitations to physical activities (49%), work (25%), hobbies (16%) and looking after the home

(13%). Twenty percent of patients reported sleep disturbances, 4% were distressed, 3% were depressed and 1% reported disturbances in sexual activity as a consequence of the pain. Thus our results demonstrate that chronic pain is a complex problem, and we support the claim of Smith *et al.* that chronic pain needs to be understood in a multidimensional way if one is to achieve effective management.

We also estimated the economic consequences of pain at the national level. In Finland, with its 5 million inhabitants in 1996, there were more than 4 million visits to primary health care doctors due to pain. The costs of one visit, including doctors' salaries, patients' laboratory tests, X-ray, referrals, pain killers, physical rehabilitation and sick leave, totalled 2470 FMK (412 Ecu) per patient. Public primary health care centres account for two-thirds of the total ambulatory care in Finland. Thus pain plays a major role at a national level, consuming >13 billion FMK (2.2 billion Ecu). That is >3% of the gross national product of Finland.

Esko Kumpusalo, Pekka Mäntyselkä and Jorma Takala
University of Kuopio, Department of Public Health and
General Practice, P.O.B. 1627, Fin 70211 Kuopio, Finland.

¹ Smith BH, Hopton L, Chambers WA. Chronic pain in primary care. *Fam Pract* 1999; 16: 475-482.

² Mäntyselkä P. *Patient Pain in General Practice*. Kuopio: Kuopio University Publications D, Medical Sciences 165, 1998 (in Finnish with English summary).

First Case of Puumala Virus Infection in Greece

A Focus reduction neutralization test (FRNT) was used to confirm that Puumala virus (PUU) was the hantavirus responsible for a case of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in a Greek patient with febrile acute renal failure. This is the first PUU case described in Greece, where most of the confirmed HFRS cases have been associated with Dobrava (DOB) hantavirus and it represents the southernmost PUU case ever described in Europe.

To date more than 20 distinct hantaviruses have been identified, causing two major clinical syndromes in humans: haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Eurasia and hantavirus pulmonary syndrome (HPS) in the Americas. Nephropathia epidemica (NE), a milder form of HFRS, is caused by Puumala (PUU) hantavirus carried by the bank vole *Clethrionomys glareolus*. PUU is endemic in Fenno-Scandinavia with approximately 50, 300 and 1000 serologically confirmed cases reported annually from Norway, Sweden and Finland, respectively. Sporadic PUU epidemics occur regularly in central Europe, as recently reported for Belgium [1]. Recently, PUU infections have also been confirmed in the Balkans [2]. Here we report the first evidence of human PUU infection in Greece, which represents, to our knowledge, the southernmost PUU case ever described in Europe.

Since the first description of an HFRS case in Greece in 1982, a total number of 200 HFRS cases have been diag-

nosed in this country. Most of the confirmed cases have been associated with Dobrava (DOB) virus infection [3, 4]. The potential existence of PUU in Greece was suggested in a previous study, as higher IgM ELISA titers to PUU than to Hantaan virus (HTN) and DOB viruses were detected in the acute serum sample of one HFRS patient [4].

Case Report

The patient, a 30-year-old woodcutter living in a village in the northeastern part of Greece, was admitted to the Nephrology Unit of Kavala Hospital on June 10, 1995, with a 10-day illness including fever (40 °C), chills, headache, myalgia and abdominal and back pains. The laboratory findings on the day of admission were: serum creatinine 8.5 mg/dl, urea 160 mg/dl, hematocrit 42%, white blood cell count of 5,400/μl, platelet count of 123,000/μl and proteinuria. Hemorrhagic manifestations were not observed and dialysis treatment was not required. The patient recovered and was discharged after 18 days of hospitalization without any sequelae.

Focus reduction neutralization test (FRNT) was performed against the four hantaviruses reported to cause HFRS (PUU, DOB, HTN and Seol virus [SEO]) on two serum samples, one drawn 10 days after the onset of the illness and a second one drawn 4 years later, as previously described [2]. The results revealed a clear PUU-specific reactivity with 32-fold and 16-fold higher endpoint titers of neutralizing antibodies to PUU than to other hantaviruses in the first and the second sample, respectively (Table 1).

C. glareolus, the natural host of PUU, is not common in Greece, in contrast to *Apodemus flavicollis*, the natural host of DOB virus. However *C. glareolus* was trapped at Rhodope mountains near the Greek-Bulgarian borders, at an altitude of 1,150 m.

Table 1
Endpoint titers of neutralizing antibodies in acute and late convalescent sera of the patient with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS).

Time post onset	Neutralizing antibodies (FRNT)			
	HTN 76-118	DOB Slovenia	SEO 80-39	PUU Sotkamo
10 days	160 ^a	< 40	40	5,120
4 years	40	< 40	< 40	640

^a reciprocal FRNT endpoint titers

Infection 2000; 28: 334-335

Anna Papa (corresponding author), A. Antoniadis

Dept. of Microbiology, School of Medicine, Aristotelian University of Thessaloniki (WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Arboviruses and Haemorrhagic Fever Viruses), GR-54006, Thessaloniki, Greece; Phone: (+30/31) 999-159, Fax: -149, e-mail: annap@med.auth.gr
T. Pliakogiannis

Dept. of Nephrology, Kavala Hospital, Kavala, Greece

Å. Lundkvist

Swedish Institute for Infectious Disease Control and Karolinska Institute, Stockholm, Sweden.

Received: March 27, 2000 • Accepted: July 25, 2000

58 This is the southern limit of the distribution of *Clethrionomys* species in the Balkans [5]. The location where the patient was infected is at the same latitude (42° N) as the place where the *C. glareolus* were trapped.

59 Conclusion

The results of this study suggest that PUU virus exists in Greece, and that it is endemic throughout the Balkan peninsula. A number of the HFRS cases in Greece may have been due to PUU virus. They may have been milder than the ones caused by DOB virus [6]. Further serological and genetic studies of both HFRS patient and rodent samples are needed in order to understand the exact epidemiology of this 'heterogeneous genus' of the *Bunyaviridae* family, the hantaviruses.

A. Papa, T. Pliakogiannis,
Å. Lundkvist, A. Antoniadis

References

1. Heyman P, Vervoort T, Colson P, Chu YK, Avsic-Zupanc T, Lundkvist Å: A major outbreak of hantavirus infection in Belgium in 1995 and 1996. *Epidemiol Infect* 1999; 122: 447-453.
2. Lundkvist Å, Hukic M, Hörling J, Gilljam M, Nichol S, Niklasson B: Puumala and Dobrava viruses cause hemorrhagic fever with renal syndrome in Bosnia-Herzegovina: evidence of highly cross-neutralizing antibody responses in early patient sera. *J Med Virol* 1997; 53: 51-59.
3. Antoniadis A, Stylianakis A, Papa A, Alexiou-Daniel S, Lampropoulos A, Nichol ST, Peters CJ, Spiropoulou CF: Direct genetic detection of Dobrava virus in Greek and Albanian patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1996; 174: 407-410.
4. Papa A, Johnson AM, Stockton PC, Bowen MD, Spiropoulou CF, Alexiou-Daniel S, Ksiazek TG, Nichol ST, Antoniadis A: Retrospective serologic and genetic study of the distribution of hantaviruses in Greece. *J Med Virol* 1998; 55: 321-327.
5. Vohralik V, Sofianidou Th: Small mammals (Insectivora, Rodentia) of Thrace, Greece. *Acta Univ Carolinae Biologica* 1992; 36: 341-369.
6. Elisaf M, Antoniadis A, Siamopoulos K: Mild human infections of HFRS in northwestern Greece. *J Virol Dis* 1993; 1: 28-30.

Lamivudine Treatment for Children With Interferon Refractory Chronic Hepatitis B

1. To the Editor:

In a letter, Koçak et al.¹ state that lamivudine is safe and rather effective for young patients with hepatitis B unresponsive to interferon (12.7% rate of hepatitis B e [HBe] seroconversion). Although significant liver disease from hepatitis B is very rare in childhood, we follow infected children so as not to miss the few who will develop early complications and to diagnose the seroconversion phase when interferon may be helpful. We also educate adolescent patients to avoid alcohol and maintain contact so that new therapies can be provided when and if they develop. It is unclear whether we should be in a hurry to treat children, given the limited efficacy of the drugs that are available today. If the end point is HBeAg seroconversion, the achievable rate with lamivudine is not impressive. Moreover, the appropriate period of treatment is unknown. Of greatest concern is the high rate of resistance, which is similar to that demonstrated in adults.² To answer all of these questions, the use of lamivudine should be limited whenever possible to well-designed clinical studies in selected children who have undergone liver biopsy to stage their disease. Giving it to all children infected with hepatitis B who have evidence of viral replication seems a short-term decision, the long-term consequences of which have yet to be determined.

FLORENCE LACAILLE, M.D.
Department of Pediatrics
Necker-Enfants Malades Hospital
Paris, France

REFERENCES

1. Koçak N, Saltik IN, Özen H, Yüce A, Gürakan F. Lamivudine treatment for children with interferon refractory chronic hepatitis B. *HEPATOLOGY* 2000; 31:545-546.
2. Jara P, Bortolotti F. Interferon- α treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:163-170.

Copyright © 2000 by the American Association for the Study of Liver Diseases.
doi:10.1053/jhep.2000.19624

Reply:

The natural course of chronic hepatitis B infection is highly variable, ranging from a benign course to one of shortened life expectancy.¹ Although patients with perinatally or very early acquired hepatitis B virus (HBV) infection, with normal aminotransferase values or with infected precore mutant strains of HBV, are poor responders to interferon, they often respond to lamivudine, which unlike interferon blocks HBV replication directly by inhibiting HBV polymerase.² Recently, lamivudine has been reported to be safe and effective when used in children aged 2 to 12 years with chronic hepatitis B.³ Interferon-induced seroconversion has been shown to be associated with a reduced rate of hepatic complications.^{4,5} There is

no study in which patients were followed long enough to document that lamivudine similarly reduces long-term hepatic complications, although this seems likely. The optimal duration of therapy with lamivudine is unknown. A recent study from Asia suggests that hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion increases incrementally during lamivudine treatment.⁶ Additionally, the emergence of variants with a mutation in the YMDD (tyrosine-methionine-aspartate-aspartate) motif did not prevent HBeAg seroconversion and did not cause significant worsening of the histologic activity index.^{6,7} It is likely that in the absence of immune clearance to accelerate elimination of infected hepatocytes, inhibitors of virus replication such as lamivudine will need to be administered for a long period to substantially reduce the burden of infected hepatocytes in the liver, and prevent relapse.^{8,9}

We agree with Dr. Lacaille that further data are needed and that lamivudine should be given in the context of controlled studies.

NURTEN KOÇAK, M.D.
INCI NUR SALTİK, M.D.
HASAN ÖZEN, M.D.
AYSEL YÜCE, M.D.
FIGEN GURAKAN, M.D.
Hacettepe University Ihsan Dogramaci Children's Hospital
Ankara, Turkey

REFERENCES

1. Koçak N, Saltik IN, Özen H, Yüce A, Gürakan F. Lamivudine treatment for children with interferon refractory chronic hepatitis B. *HEPATOLOGY* 2000; 31:545-546.
2. Sokal EM, Roberts EA, Mieli-Vergani G, McPhillips P, Johnson M, Barber J, Dallow N, et al. A dose ranging study of the pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of lamivudine in children and adolescents with chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:590-597.
3. Rosenberg PM, Dienstag JL. Therapy with nucleoside analogues for hepatitis B virus infection. *Clin Liver Dis* 1999;3:349-361.
4. Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Vergalla J, Schmid P, Hoofnagle JH. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1997;113:1660-1667.
5. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Haussinger D. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422.
6. Liaw YF, Lai CL, Leung NWY, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, et al. Two-year lamivudine therapy in chronic hepatitis B infection: results of a placebo controlled multi-centre study in Asia [Abstract]. *Gastroenterology* 1998;114:1289.
7. Leung N. Liver disease—significant improvement with lamivudine. *J Med Virol* 2000;61:380-385.
8. Dusheiko G. Lamivudine therapy for hepatitis B infection. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;230:76-81.
9. Boni C, Bertolotti A, Penna A, Cavalli A, Pilli M, Urbani S, Scognamiglio P, et al. Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 1998;102:968-975.

Copyright © 2000 by the American Association for the Study of Liver Diseases.
doi:10.1053/jhep.2000.19624

Identification of Markers of Different Severity of Lesions in the Proximal Left Main Coronary Artery

Alberto Batalla^a Juan Mayordomo^b

^aDepartment of Cardiology, Cabueñes Hospital, Gijón, ^bDepartment of Cardiology, Central Hospital of Asturias, Oviedo, Spain

4 — Dear Sir,

High-grade lesions of the left main coronary artery (LMCA) are particularly life threatening [1]. The risk factors are the same as for coronary artery disease. The results of some trials have shown surgery to be the treatment of choice [2–4]. Survival is better for patients with a 50–70% LMCA stenosis than for patients with a greater than 70% LMCA stenosis [5]. Other studies show that aorto-coronary bypass surgery in patients with LMCA disease can be performed with a low mortality and that patients at high risk can often be identified before surgery [6].

34 — We tried to identify clinical and invasive markers which distinguish stenosis of the LMCA between 50 and 70% and greater than 70%. Out of 4,000 catheterizations performed in our hospital, we studied 73 patients with significant stenosis in the LMCA. Two groups were established: group A was made up of those patients with a stenosis in the LMCA between 50 and 70%, and group B consisted of those with a stenosis in the LMCA greater than 70%. We analysed 25 clinical and haemodynamic variables in order to find significant differences between the groups.

29 — The results are summarized in table 1,

30 — We conclude that patients with stenosis in the LMCA between 50 and 70% demonstrated a greater frequency of hypertension, multi-vessel disease, presence of collateral circulation and diffuse coronary disease. The severe lesion (>70%) of LMCA was found predominantly at a distal level and presented complexity in its angiographic characteris-

tics and a lower number of affected vessels, which suggests a more acute coronary disease. 40

Table 1. Differences between the groups

	Group A (n = 21)	p	Group B (n = 52)
Hypertension, %	66	<0.05	46
Distal LMCA, %	61	<0.05	80
Complexity, %	33	<0.05	52
Collaterals, %	62	<0.05	27
Diffuse disease, %	62	<0.05	42
Vessels	2.4 ± 0.9	<0.01	1.6 ± 0.9

References

- Conti CR, Selby JH, Christie LG, Pepine CJ, Curry RC Jr, Nichols WW, Conetta DG, Feldman RL, Mehta J, Alexander JA: Left main coronary artery stenosis: Clinical spectrum, pathophysiology, and management. *Prog Cardiovasc Dis* 1979;22:73–106.
- Chaitman BR, Fisher LD, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Maynard C, Tyras DH, Berger RL, Judkins MP, Ringqvist I, Mock MB, Killip T: Effect of coronary bypass surgery on survival patterns in subsets of patients with left main coronary artery disease. Report of the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS). *Am J Cardiol* 1981;48:765–777.
- Takaro T, Peduzzi P, Detre KM, Hultgren HN, Murphy ML, van der Bel-Kahn J, Thomsen J, Meadows WR: Survival in subgroups of patients with left main coronary artery disease. Veterans Administration Cooperative Study of Surgery for Coronary Arterial Occlusive Disease. *Circulation* 1982;66:14–22.
- Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, Taylor HA, Chaitman BR: Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation* 1995;91:2335–2344.
- Conley MJ, Ely RL, Kisslo J, Lee KL, McNeer JF, Rosati RA: The prognostic spectrum of left main stenosis. *Circulation* 1978;57:947–952.
- Chaitman BR, Rogers WJ, Davis K, Tyras DH, Berger R, Bourassa MG, Fisher L, Stover-Hertzberg V, Judkins MP, Mock MB, Killip T: Operative risk factors in patients with left main coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1980; 303:953–957.

Correspondence

The Editors welcome topical correspondence from readers relating to articles published in the Journal. Letters should be no more than 250 words in length and should be typed on A4-sized paper in double spacing.

Barrett's oesophagus — 50 years on

1 - Sir

We read with interest the recent leading article on Barrett's oesophagus (*Br J Surg* 2000; 87: 529-31) which provides an informative overview on the natural history and management of this condition. Barrett's oesophagus confers significant — increased risk of oesophageal adenocarcinoma and treatment is therefore naturally focused towards reducing the risk of progression to malignant disease. One factor worthy of consideration in this regard, but largely ignored to date, is obesity. Increases in the prevalence of obesity correlate strongly with the rise in oesophageal adenocarcinoma incidence over recent decades and a significant positive association between the two has now been reported by at least four case-control studies¹. A plausible mechanism links obesity and increased intra-abdominal pressures² with gastro-oesophageal reflux disease³ and increased risk of oesophageal adenocarcinoma. A significant beneficial effect of weight loss on symptoms of gastro-oesophageal reflux in overweight patients has already been demonstrated⁴. If this is an important risk factor for oesophageal adenocarcinoma and Barrett's oesophagus is an intermediate step on the causal pathway to malignant disease, then the role of obesity in the management of Barrett's oesophagus clearly warrants further investigation.

R. Maric

K. K. Cheng

Department of Public Health and Epidemiology
The University of Birmingham

Edgbaston

Birmingham B15 2TF

UK

- 1 Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999; 130: 883-90.
- 2 Sugerman H, Windsor A, Bessos M, Wolfe L. Intra-abdominal pressure, sagittal abdominal diameter and obesity co-morbidity. *J Int Med* 1997; 241: 71-9.
- 3 Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Risk factors associated with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Am J Med* 1999; 106: 642-9.
- 4 Fraser-Moodie CA, Norton B, Gornal C, Magnago S, Weale AR, Holmes GKT. Weight loss has an independent effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 337-40.

Role of relaparoscopy in the management of minor bile leakage after laparoscopic cholecystectomy

Sir

I read with interest the article by Wills *et al.* (*Br J Surg* 2000; 87: 176-80) and I would agree that laparoscopy is useful in the management of minor biliary leakage.

I would like to comment on two points. Firstly, if the natural history of a well-drained minor biliary leak from a perivesical duct is spontaneous resolution¹ how can the authors assume that the addition of duct suturing hastens recovery? The study structure and patient numbers do not allow this question to be answered.

Secondly, if patients with major biliary leakage were excluded from the study how can the authors conclude that these cases are not suitable for laparoscopic management?

M. Saad

Al-Salam Hospital

PO Box 4200

Jeddah

Saudi Arabia

- 1 McQuillan T, Manolas SG, Hayman JA, Kune GA. Surgical significance of the bile duct of Luschka. *Br J Surg* 1989; 76: 696-8.

Author's reply

Sir

It needs to be appreciated that data from the prelaparoscopy era is not necessarily relevant to the management of complications after laparoscopic cholecystectomy. We know from observations made at repeat laparoscopy that adhesion formation around the gallbladder bed is much less extensive after laparoscopic cholecystectomy. Further, if a T-tube inserted at laparoscopy is removed at 10 days, as was the custom with open surgery, then there is a high risk of bile leakage due to failure of adhesions sealing off the leak. In the data presented in our paper, there were several instances where drains failed to achieve control because there was a failure of the omentum to seal either the leak or to establish a controlled fistula.

Major leaks were not the subject of our paper but our concern with going straight to laparoscopy for control is that, until we have imaging of the biliary tree, usually by ERCP, we cannot exclude a transection injury.

D. R. Hunt

St George Private Medical Centre

Level 5, Suite 1

1 South Street

Kogarah

Sydney

NSW 2217

Australia

Bacterial translocation in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair

Sir

On the basis of a single case, Woodcock *et al.* (*Br J Surg* 2000; 87: 439-42) speculate that graft infection might be accounted for by bacterial translocation. Their hypothesis is weakened by the incomplete identification of the organism. The thrust of their paper is that bacterial translocation is associated with septic complications but we are not told what specific infections

Letters to the Editor

Maternal pregnancy hormone profiles in areas with a different incidence of breast cancer

1- Sir

In the January 1999 issue of the Journal, Lipworth et al (1999) reported that during the second and third trimester of pregnancy, Chinese women in Shanghai, China had significantly higher levels of several gestational hormones (oestrogens, prolactin, growth hormone) than Caucasian women in Boston, USA (Lipworth et al, 1999). The study indicates that women living in low-risk areas for breast cancer may have hormonal profiles during pregnancy that would stimulate the maturation of mammary cells to a fuller extent, as compared to women in high-risk areas.

10-
11- A few aspects of the study make difficult its interpretation. Chinese women in the study were on average 6 years younger than American women (mean 25.1 vs 31.0 respectively). Although the literature on the relationships between maternal age, parity and pregnancy hormones is limited, existing evidence suggests that maternal age is an important predictor of pregnancy oestrogen levels. It has been shown that during the third trimester of pregnancy, total oestrogen and oestradiol levels are highest among women aged 20-24, intermediate among women older than 25, and lowest among women below age 20 (Panagiotopoulou et al, 1990). Lipworth et al stated that their results remained essentially unchanged after controlling for maternal age but these data were not reported. It would have been more informative if the results had been presented stratified by age.

Parity is another factor that could affect hormone levels during pregnancy. There is evidence that maternal levels of free oestradiol are higher in the first, as compared to the second, pregnancy (Bernstein et al, 1986). Therefore, reporting the results stratified by parity would have been more helpful, especially considering that 36.8% of American women in the study had a previous full-term pregnancy, as compared to only 3% of Chinese women.

31-
32- If the authors could provide convincing evidence that the ample differences in maternal age and parity between the two populations have been taken into account appropriately, the study by

Lipworth et al raise the interesting possibility that women in an area with a low incidence of breast cancer have a distinct pregnancy hormone profile characterized by higher levels of oestrogens and other mammatrophic hormones. Such hormone profile could advance the development and full maturation of breast cells making them less susceptible to carcinogenesis, as postulated by Russo et al (1982; 1994). In this connection, it would have been of particular interest to have measured pregnancy hormones promoting breast differentiation, such as human chorionic gonadotropin (Russo et al, 1990) and relaxin (Bani et al, 1986).

44-
AA Akhmedkhanov, L Zhu and PG Toniolo
Department of Obstetrics and Gynecology, New York University
School of Medicine, 550 First Avenue, NB 9E2, New York,
NY 10016, USA

REFERENCES

- Bani G, Bigazzi M and Bani D (1986) The effects of relaxin on the mouse mammary gland. II. The epithelium. *J Endocrinol Invest* 9: 145-152
- Bernstein L, Depue RH, Ross RK, Judd HL, Pike MC and Henderson BE (1986) Higher maternal levels of free estradiol in first compared to second pregnancy: early gestational differences. *J Natl Cancer Inst* 76: 1035-1039
- Lipworth L, Hsieh CC, Wide L, Ekborn A, Yu SZ, Yu GP, Xu B, Hellerstein S, Carlstrom K, Trichopoulos D and Adam HO (1999) Maternal pregnancy hormone levels in an area with a high incidence (Boston, USA) and in an area with a low incidence (Shanghai, China) of breast cancer. *Br J Cancer* 79: 7-12
- Panagiotopoulou K, Katsouyanni K, Petridou E, Garas Y, Tronou A and Trichopoulos D (1990) Maternal age, parity, and pregnancy estrogens. *Cancer Causes Control* 1: 119-124
- Russo J, Toy LK and Russo IH (1982) Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 2: 5-73
- Russo IH, Koszalka M and Russo J (1990) Effect of human chorionic gonadotropin on mammary gland differentiation and carcinogenesis. *Carcinogenesis* 11: 1849-1855
- Russo J and Russo IH (1994) Toward a physiological approach to breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 3: 353-364

Maternal pregnancy hormone profiles in areas with a different incidence of breast cancer - reply

Sir

We thank Dr Akhmedkhanov and colleagues for their useful ideas about human chorionic gonadotropin and relaxin and their thoughtful and sensible biologic considerations. In particular, the idea that high levels of hormones during pregnancy might stimulate early breast cell maturation is one of the explanations we are considering for the intrauterine effects on cancer occurrence in the offspring. With respect to the issue of confounding by maternal age and parity, because the findings of higher hormone levels among Chinese women compared with Caucasian women were

unexpected for us, we evaluated in detail every possible confounder, including maternal age and parity. When the data were stratified by maternal age (Table 1) or parity (Table 2), Chinese women consistently displayed higher mean levels of the measured hormones at both visits, with the possible exception of progesterone during the second visit, as indicated in our earlier report. (Since confounding does not depend on statistical significance, and in the interest of saving space, we have not presented the confidence interval around the mean.) Thus, we can assure Dr Akhmedkhanov and colleagues, and Journal readers, that there

Letter to the editor

Measles and atopy in Finland

1- The recent study by Paunio et al. (1) reported results based on a cross-sectional immunization study from Finland that included data on parentally recalled lifetime incidence of doctor-diagnosed measles and atopic diseases. The authors observed a positive association between measles and the risk of asthma, atopic eczema, and allergic rhinitis. Although they acknowledged that the results do not prove a causal relationship, they questioned the hypothesis that measles infection is protective against atopy (2). Furthermore, they questioned the validity of the "hygiene theory" behind the increase of asthma and atopy (3).
42-
43- We propose that differential misclassification of exposure (4) may explain the positive association found in that study (1). There are two possible ways in which this may occur;

- 1) underdiagnosis of measles especially among healthy, nonatopic children.
- 2) overdiagnosis of measles among children with asthma or atopy.

Paunio et al. (1) suggest that selection bias due to a higher measles mortality rate among atopic children may explain the inverse association between measles and atopy found in Africa (2). This argument is based on findings that atopic children may be more vulnerable to measles infection (5), perhaps due to lower production of interferon-gamma and decreased virus clearance. By the latter argument, atopic children have more serious illness due to measles infection, seeking medical care more often than their nonatopic counterparts. This would lead to diagnostic bias in favor of atopics. In other words, if nonatopics more often had mild or subclinical measles, the probability of the measles diagnostic label would be obviously lower, as the children may have been cared for at home and never taken to the physician. The work of Hayney et al. (5) suggests that this option is plausible and likely.

Option 2) given above requires that atopic children be more often in contact with a physician (with higher probability of being diagnosed with measles), but also that they have other clinical signs (such as skin reactions due to other viruses) that were mistakenly diagnosed as measles. This option requires rather large, differential overdiagnosis of measles among atopic children, an occurrence which we do not assume to be a feasible explanation.

46-
47- In conclusion, we propose that differential misclassification of exposure, namely, the higher level of underdiagnosis of measles among nonatopic children, cannot be ruled out as a potential noncausal explanation for the results of Paunio et al.
54-

S. Remes
Respiratory Sciences Center,
University of Arizona,
Tucson, Arizona, USA; from 31 May 2000,
Unit of Environmental Epidemiology,
National Public Health Institute,
Kuopio,
Finland

M. Makela
Research Associate,
Department of Pediatrics,
National Jewish Medical and Research Center,
Denver,
Colorado, USA

J. Marshall
Arizona Prevention Center,
University of Arizona,
Tucson,
Arizona,
USA

References

1. PAUNIO M, HEINONEN OP, VIRTANEN M, LEINIKKI P, PATIA A, PELTOLA H. Measles history and atopic diseases. A population-based cross-sectional study. *JAMA* 2000;283:343-346.
2. SHAHEEN SO, AABY P, HALL AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-1796.
3. MARTINEZ FD, HOLT P. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999;354 Suppl 2: 12-15.
4. ROTHMAN KJ, GREENLAND S. Precision and validity in epidemiologic studies. In: ROTHMAN KJ, GREENLAND S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998:115-134.

Letter to the editor

5. HAYNEY MS, POLAND GA, JACOBSON RM, et al. Relationship of HLA-DQA1 alleles and humoral antibody following measles vaccination. *Int J Infect Dis* 1998;2:143-146.

correspondence and corrections

Cardiac Troponin

4- To the Editor

Bock¹ analyzed possible false-positive and false-negative results during quantification for cardiac troponins. Judicious interpretation of an elevated troponin I level would be feasible through modifications in the assay technology to eliminate false-positive results due to rheumatoid factor. An inherent negative interference in the troponin I assay by hemoglobin or bilirubin would be appreciated during interpretation of all laboratory data not compatible with the clinical picture. Furthermore, the sensitivity or specificity of the troponin assay would relate to the assay technology involving analyzers or using 1- or 2-step simple tests.

9 - 10 - Troponin I quantification is accomplished in the laboratory by multistep procedures using analyzers.¹ The assay procedure also has been simplified to an immunochromatographic test that relies on a chromatographic membrane, immobilized antibody zones, mobile rehydratable reagent, and color particles applied to a filter paper. The assay reagents (AboTech, Turku, Finland) are to be stored between 15°C and 25°C, the recommended temperature for quantification.

Enzyme immunoassays using analyzers apart, the immunochromatographic troponin I assay frequently would be performed at extremes of ambient temperature. In many areas, ambient temperatures are around 10°C, and there are no facilities for maintaining such temperatures around 20°C to 25°C. While blankets would protect patients with a suspected myocardial disorder, the bedside troponin I assay would be conducted at low ambient temperatures only. Similarly, an ambient temperature around 40°C would alter the sensitivity or specificity of the troponin I assay at the bedside.

Future climate change would imply frequent measurement of troponin I at temperatures exceeding 30°C or 35°C, which would make possible the reduction of specificity and sensitivity of immunochromatographic assays. That reduction could be avoided by technologic alterations to provide environment-resistant kits. Moreover, it would be essential that kits be handled judiciously and not used after the expiration date. Following the use of pretested blood for HIV with expired or improperly stored antibody reagents, the risk of HIV transmission was at least 6 times higher than expected.²

31 - 32 - Environment-resistant immunochromatographic assay reagents would be needed to ensure that the existing sensitivity and specificity of cardiac troponin assays¹ were indeed intact during every bedside measurement for cardiac troponins.

Subhash C. Arya
Centre for Logistical Research and
Innovation
New Delhi, India

References

1. Bock JL. Cardiac troponin: how specific is specific. *Am J Clin Pathol*. 1999;112:739-741.
2. Consten ECJ, van der Meer JTM, de Wolfe F, et al. Risk of iatrogenic human immunodeficiency virus infection through transfusion of blood tested by inappropriately stored or expired antibody assays in a Zambian hospital. *Transfusion*. 1997;37:930-934.

LMP2 expression and proteasome activity in NOD mice

To the Editor—The non-obese diabetic (NOD) mouse is an established and widely used model of autoimmune type 1 diabetes¹. Besides the involvement of class II- and class I-restricted T cells, additional major histocompatibility complex (MHC) and non-MHC-linked genetic factors contribute to disease susceptibility². Faustman and colleagues claim that in NOD mice the expression of the IFN γ -inducible large multifunctional proteasome subunit 2 (LMP2; Genome Database designation, PSMB9) is decreased both at the mRNA and protein level^{3,4}. In addition, they noted a failure to appropriately activate NF κ B in cells from NOD mice due to defective I κ B degradation. This observation was attributed to the claimed defect in LMP2 synthesis. While the published data show that activation of NF κ B relies on proteasomal proteolysis, there is no independent evidence that such activation would require the specific involvement of LMP2-bearing proteasomes⁵.

We examined the expression of LMP2 mRNA by real time PCR and found no evidence for impaired transcription of the LMP2 gene in NOD mice as compared to BALB/c mice (Fig. 1a). Further, immunoblot analysis showed no reduction of LMP2, LMP7 and MECL1 protein levels in NOD mice, compared to other strains (Fig. 1b). The slight differences in mobility of LMP2 and LMP7 proteins on SDS PAGE are attributable to their genetic polymorphism. What about proteasome activity? The assessment of proteasomal proteolysis in crude extracts

using fluorogenic substrates is complicated by the presence of other non-proteasomal peptidases. We therefore analyzed directly the content of cell extracts for active proteasome β subunits using a mechanism-based active site directed probe⁶. We observed normal proteasome activity in extracts from thymus and spleen of NOD mice (Fig. 1c). Active immunoproteasomes including LMP2 are present at comparable levels in all strains analyzed, and did not appear to be influenced by age, gender or the presence or absence of diabetes (Fig. 1c and data not shown). LMP2, together with LMP7 and MECL1 are essential subunits for the assembly of the immunoproteasome⁷. Mere overexpression of a single immunoproteasome subunit does not lead to assembly of functional immunoproteasomes, and conversely, the ablation of either LMP2 or LMP7 suffices to eliminate formation of immunoproteasomes which contain all three interferon- γ -inducible β subunits⁸. Thus, the absence of LMP2, as claimed⁷ by Faustman and coworkers, should have abolished the activity of immunoproteasomes altogether. — 68

In summary, our data show normal LMP2 expression and proteasome activity in NOD mice. Consequently, there is no reason to entertain the possibility that compromised proteasomal function would cause diabetes in NOD mice. A failure to activate NF κ B is not addressed by our analysis and, if confirmed independently, remains a factor that could contribute to the NOD phenotype.—

Acknowledgments

This work was supported in part by the Juvenile Diabetes Foundation International through the Juvenile Diabetes Foundation Center for Islet Transplantation at Harvard Medical School. We thank D. Mathis and C. Benoist from the Joslin Diabetes center for sharing the B6.H-2^g mice. B.M.K. was supported by a long-term fellowship from the Human Frontier Science Program Organisation, and A.-M.L.-D. by a Juvenile Diabetes Foundation postdoctoral fellowship.

BENEDIKT M. KESSLER¹, ANA-MARIA LENNON-DUMÉNIL¹, MARI L. SHINOHARA², MYRA A. LIPES² AND HIDDE L. PLOEGH¹

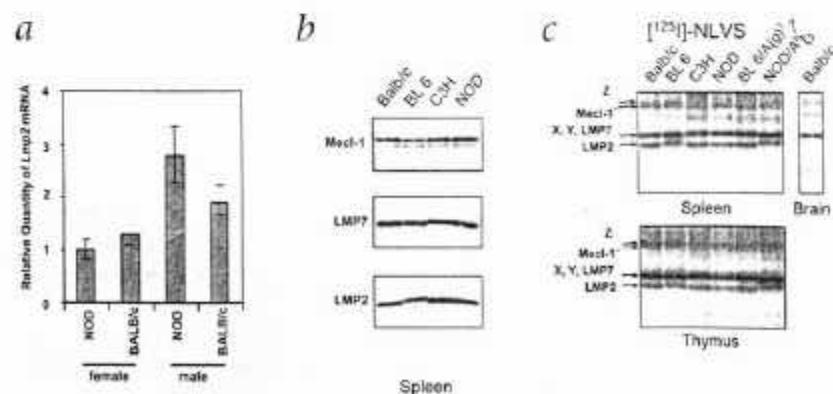
¹Department of Pathology, Harvard Medical School, 200 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115, USA

²Research Division, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02215, USA

B.M.K. & A.L.D. contributed equally to this work. Correspondence should be addressed to H.L.P.

To the Editor—Hayashi and Faustman¹ report that diabetes-prone NOD mice are defective in expression of LMP2, and that this defect in proteasome subunit composition leads to an inability to proteolytically process the NF- κ B p105 precursor into its mature form, p50. They conclude that the proteasome subunits encoded by the MHC are obligatory in NF- κ B processing. Contrary to the report by Hayashi and Faustman, we find that NOD mice have normal expression levels of LMP2, and that p50 production does

Fig. 1 Normal LMP2 expression and proteasome function in NOD mice. **a**, Quantitation of LMP2 mRNA levels in spleen from 12 week old NOD and BALB/c mice by real-time RT-PCR using the ABI Prism 7700 (Appl. Biosystems). LMP2 levels were determined from five replicates and normalized to the average of GAPDH mRNA levels in each sample. For NOD and BALB/c mice, total mRNA from two mice and three mice, respectively, was pooled and used for analysis. **b**, Immunoblot analysis of LMP2, LMP7 and MECL1 immunoproteasome β subunit proteins. Cell extracts were prepared from BALB/c, B6, C3H and NOD spleens and analysed as described⁶. **c**, Proteasome activity assessed by the radiolabeled active site-directed probe [¹²⁵I]-NLVS in extracts from spleen, thymus and brain was performed as described⁶: lane1, BALB/c; lane2, B6; lane3, C3H; lane4, NOD; lane5, B6.H-2^g; lane6, NOD.H-2^g; lane7, BALB/c. The identification of labeled proteasome β subunits was based on previous studies⁶. Note the absence of labeled LMP2 in brain cell extracts, which do not express immunoproteasomes (lane7).



Correspondence


**Comparison of Colonoscopy
and Double-Contrast Barium Enema**

44

4 To the Editor: The report by Winawer et al. (June 15 issue)¹ on the sensitivity of double-contrast barium enema for detecting colonic adenomas requires comment. The overall sensitivity of double-contrast barium enema was 39 percent, with a sensitivity of 48 percent for detecting adenomas larger than 1 cm. Only 23 adenomas larger than 1 cm were detected among the seven participating institutions, and most were between 11 and 15 mm (Stewart E: personal communication). The measurement method used in the study has been shown to overestimate significantly the true size. In one review, half the lesions endoscopically classified as more than 1 cm were proved to be smaller.² In the study by Winawer et al., the fact that the sensitivity for adenomas that were 6 to 10 mm was similar to the sensitivity for those classified as larger supports the belief that most of the "larger polyps" belonged in the group of smaller polyps. A table listing the size, histologic features, and location of adenomas larger than 1 cm and also noting those detected by double-contrast barium enema was not provided. With the small sample and likelihood of measurement error, conclusions about the sensitivity of double-contrast barium enema for detecting polyps larger than 1 cm are premature.

A more important issue is the necessity of detecting all polyps. Although the incidence of carcinoma was reduced in the study by Winawer et al., almost all the benefit was derived from the initial polypectomy.³ Almost 40 percent of the adenomas detected initially were larger than 1 cm. During surveillance, only 23 of 791 (2.9 percent) of the polyps removed exceeded 1 cm. Before one advocates routine and frequent colonoscopy, the morbidity and expense associated with the procedure must be weighed against the

prevalence of clinically significant lesions. Wayne, one of the coauthors of the present study, and colleagues reported that 2 percent of patients who underwent polypectomy required hospitalization for complications.⁴ In a review of nine post-polypectomy surveillance studies, the number of deaths from colonoscopic perforation exceeded the number of deaths from colon cancer.⁵ The prevalence of small polyps is high, approaching 50 to 70 percent by the age of 70 years, and almost half the lesions are not even adenomas. The efficiency and safety of an aggressive strategy to promote universal eradication of polyps in any group should be a major concern. — 43

52 The choice of barium enema or colonoscopy in an individual patient should take into account the prevalence and clinical significance of different types of polyps, the patient's absolute risk of colon cancer, and the costs and complication rates associated with each approach. The ultimate goal is an acceptable balance between the reduction of disease-specific mortality, the efficient allocation of limited resources, and the potential dangers to the overwhelming majority of patients in whom the disease will never develop.

SETH N. GLICK, M.D.

MCP Hahnemann University
Philadelphia, PA 19102

1. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al. A comparison of colonoscopy and double contrast barium enema for surveillance after polypectomy. *N Engl J Med* 2000;342:1766-72.

2. Schoen RE, Gerber LD, Margulies C. The pathologic measurement of polyp size is preferable to the endoscopic estimate. *Gastrointest Endosc* 1997;46:492-6.

3. Zauber AG, Winawer SJ, Loeve F, Boer R, Habbema D. Effect of initial polypectomy versus surveillance polypectomy on colorectal cancer incidence reduction: microsimulation modeling of National Polyp Study data. *Gastroenterology* 2000;118:Suppl 2:A187 abstract.

4. Wayne JD, Lewis BS, Yessayan S. Colonoscopy: a prospective report of complications. *J Clin Gastroenterol* 1992;15:347-51.

5. Rex DK. Endoscopists, polyp size, and post-polypectomy surveillance: making a mountain out of a molehill? *Gastrointest Endosc* 1997;46:571-4.

To the Editor: There is no mention of the performance of barium enema with respect to the quality of the colonic cleansing achieved and the radiologist's level of confidence. If the results of barium enema were poor despite excellent preparation of the patients and a high level of confidence on

INSTRUCTIONS FOR LETTERS TO THE EDITOR

Letters to the Editor are considered for publication (subject to editing and abridgment) provided they do not contain material that has been submitted or published elsewhere. Please note the following: •Your letter must be typewritten and triple-spaced. •Its text, not including references, must not exceed 250 words if it is in reference to a recent *Journal* article, or 400 words in all other cases (please provide a word count). •It must have no more than five references and one figure or table. •It must not be signed by any more than three authors. •Letters referring to a recent *Journal* article must be received within four weeks of its publication. •Please include your full address, telephone number, fax number, and e-mail address. •You may send us your letter by standard mail, fax, or e-mail.

Our address: Letters to the Editor • *New England Journal of Medicine* • 10 Shattuck St. • Boston, MA 02115

Our fax numbers: 617-739-9864 and 617-734-4457

Our e-mail address: letters@nejm.org

We cannot acknowledge receipt of your letter, but we will notify you when we have made a decision about publication. We are unable to provide prepublication proofs. Financial associations or other possible conflicts of interest must be disclosed. Submission of a letter constitutes permission for the Massachusetts Medical Society, its licensees, and its assignees to use it in the *Journal's* various print and electronic publications and in collections, revisions, and any other form or medium.

On the pathogenesis of perforin defects and related immunodeficiencies

Perforin is a prototype effector molecule of cytotoxicity-mediated immune cells. Following cell triggering, perforin inserts into the plasma membrane and undergoes polymerization to form pores that may lead to osmotic lysis of target cells and allow granzymes and other granule components to enter the target cells and to initiate apoptotic events. The perforin deficiency has recently been identified as an underlying cause of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) (Ref. 1), a severe inherited human disorder characterized by a major immune dysregulation that invariably leads to death of patients unless treated with bone-marrow transplantation.

In a recent *Trends* article², Stepp and colleagues offered a provocative hypothesis on the possible role of perforin not only as an effector molecule, but also as an immune regulator. There is, in fact, ample experimental evidence in the literature over the past six years to show that absence of perforin function shifts the antigen kinetics in various viral and intracellular bacteria infections but also has an influence on the half-life of antigen presenting cells that present new peptides via class I-MHC (Ref. 3). Perforin also influences the destruction of solid peripheral tissue cells and the release of possible 'ignored' self-antigens; therefore perforin might influence autoimmune processes. We feel that the *Trends* article assigning a regulatory role to perforin might be misleading. Immune regulation is a common term that has been suffered from misuse too many times; in this context, perforin should not be added.

In the case of FHL, perforin deficiency results in a severe immune dysregulation, but this effect should not necessarily be explained on the ground of a perforin-mediated regulatory effect. Indeed, the various pathological events that characterize both FHL and related immunodeficiencies, including Chediak-Higashi and Griscelli syndrome^{4,5}, both characterized by the inability to release perforin-containing granules, can reflect the impaired effector function of

perforin. The following explanation appears more likely: the whole clinical picture would stem from the inability of cytolytic effector cells to clear the infecting pathogen. Although T-cell-mediated recognition of pathogen-derived peptides leads to T-cell activation and clonal expansion, the resulting cells fail to kill the infected cells and thus to remove the source of antigen stimulation. On the other hand, this persistent, antigen-driven T-cell activation results in the production of large quantities of cytokines, including interferon γ (IFN- γ) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), two important macrophage activators. The sustained macrophage activation (and recruitment) results in tissue infiltration and in the production of high levels of tumour necrosis factor α (TNF- α), interleukin 1 (IL-1) and IL-6, which play a major role in the various clinical symptoms and tissue damage. Remarkably, the so-called 'accelerated phases' characteristic of Chediak-Higashi and Griscelli syndrome, display similar pathologic and clinical features. A different picture occurs in the X-linked lymphoproliferative disease (XLP) (Ref. 6): in these patients, the inability to control Epstein-Barr virus (EBV) infections is consequent to a major dysfunction of 2B4 receptor, which exerts inhibitory instead of activating function⁷.

In conclusion, the self destructive reactions occurring in FHL and related immunodeficiencies would involve the lack of perforin viewed as an effector molecule rather than as a molecule regulating the immune response. — 85

Lorenzo Moretta
(moretta@ermes.cba.unige.it)
Istituto G. Gaslini,
Genova and Dipartimento di Medicina
Sperimentale, Università degli Studi di Genova,
16132 Genova, Italy.

Alessandro Moretta
(alemoret@unige.it)
Dipartimento di Medicina Sperimentale,
Università degli Studi di Genova, 16132
Genova, Italy.

Hans Hengartner
Rolf M. Zinkernagel
(rolf.zinkernagel@pty.usz.ch)
Institut für Pathologie der Universität Zürich,
CH-8091 Zürich, Switzerland.

References

- 1 Stepp, S.E. *et al.* (1999) Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 286, 1957-1959
- 2 Stepp, S.E. *et al.* (2000) Perforin: more than just an effector molecule. *Immunol. Today* 21, 254-256
- 3 Kagi, D. *et al.* (1996) Molecular mechanisms of lymphocyte-mediated cytotoxicity and their role in immunological protection and pathogenesis *in vivo*. *Annu. Rev. Immunol.* 14, 207-232
- 4 Klein, C. *et al.* (1994) Partial albinism with immunodeficiency (Griscelli syndrome). *J. Pediatr.* 125, 886-895
- 5 Pastural, E. *et al.* (1997) Griscelli disease maps to chromosome 15q21 and is associated with mutations in the myosin-Va gene. *Nat. Genet.* 16, 289-292
- 6 Sayos, J. *et al.* (1998) The X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM. *Nature* 395, 462-469
- 7 Parolini, S. *et al.* (2000) X-linked lymphoproliferative disease: 2B4 molecules displaying inhibitory rather than activating function are responsible for the inability of natural killer cells to kill Epstein-Barr virus-infected cells. *J. Exp. Med.* 192, 337-346

Response to Moretta et al. and Arnaout

We agree with Moretta *et al.* and Arnaout that the immunologic abnormalities seen in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) probably result from defective perforin-mediated killing that, in turn, affects antigen persistence and presentation¹. However, if the 'dynamic compensation' model provides the best explanation for the immune dysregulation seen in FHL, this mathematical model should also account for the differences in the kinetics of cytotoxic T lymphocyte (CTL) expansion, contraction, exhaustion and deletion in lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)-infected perforin-deficient and perforin-competent (control) mice. One example where this does not appear to be the case is the deletion of virus-specific CTL under conditions of excessive antigen²⁻⁴. Such clonal deletion of virus-specific CTLs is reported to be perforin-dependent^{5,6}. This suggests that additional perforin-dependent mechanism(s) of negative feedback regulation, not accounted

Letter to the Editor

Pain, 87 (2000) 109–111

PAIN 4216

Comment on: Johns and Littlejohn, The role of sex hormones in pain response, PAIN 83(1) (1999) 112–113

A- The study by Johns and Littlejohn of the role of sex hormones in modifying the response to pain in healthy menstruating women is very interesting. They found that there was a variation of pain threshold during the menstrual cycle, however, the variations measured with average dolorimetry seemed to be small and also to differ between different individuals of the study. Besides, no variations

between the phases of the menstrual cycle were found in the healthy women investigated.
10 - We have performed a study measuring pain, stress, depression, anxiety and a number of other items in healthy regularly menstruating women and in fibromyalgia syndrome (FMS) patients with and without premenstrual dysphoric disorder (Anderberg et al., 1998a), when measured by daily prospective ratings. We have also performed another study where we compared these younger premenopausal FMS patients with older postmenopausal FMS patients and healthy postmenopausal controls without hormonal replacement therapy HRT (Anderberg et al., 1999a). The first of these studies indicated that in the healthy controls there was no significant difference in pain, but there were some other items, such as fatigue, anxi-

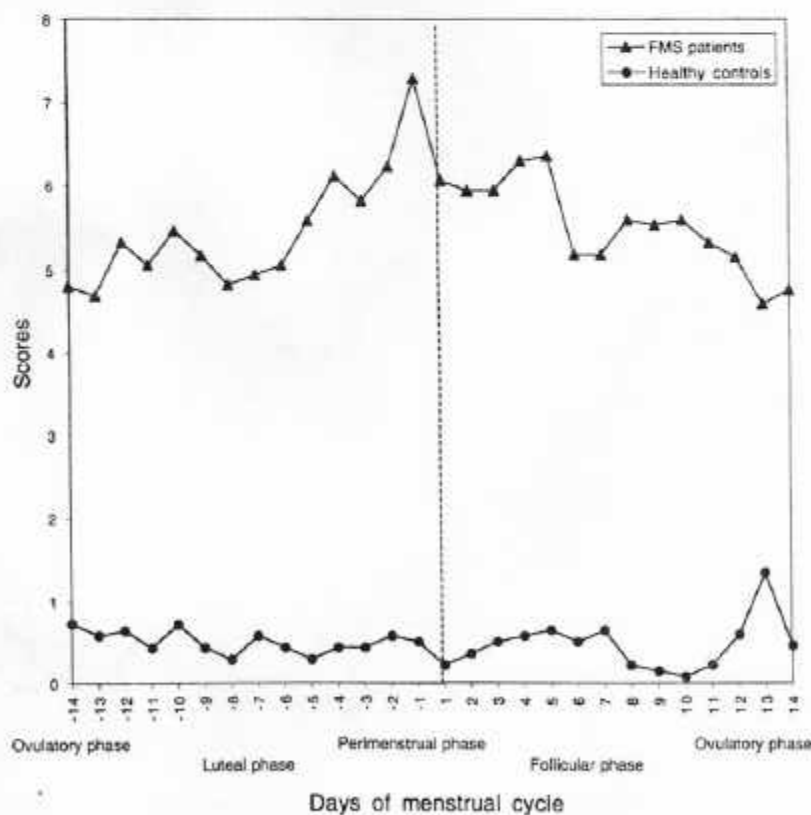


Fig. 1. Shows variation of pain perception during different phases of the menstrual cycle in fibromyalgia syndrome (FMS) patients ($n = 16$) and in healthy age-matched women ($n = 15$). The dashed line indicates the first day of menstrual cycle. For the patients, but not for the healthy women, there was significant difference with more pain perimenstrually compared with in the ovulatory phase.

ety and headache, that differed during the different phases of the menstrual cycles. The healthy women had worsened perception of these items in the luteal phase (days -1 to -9) and perimenstrually (days -4 to +1) compared with the follicular phase (days +4 to +12) and ovulatory phase (days +12 to +16) (the cycle days with reservation for a 28 days cycle).

In the FMS patients there were significant changes with more pain perimenstrually compared with in the ovulatory phase. This pattern was found regardless if the patients had co-existing PDD or not. All FMS patients in the study also registered significantly more severe symptomatology on other items such as fatigue, depression, anxiety, stress and also other both psychological and physical symptoms during the perimenstrual phase and luteal phases compared with the ovulatory and follicular phases. In the follicular phase and ovulatory phase estrogen is arising and is at its highest point in the ovulatory phase. For the healthy women, the variations were less pronounced, but there was a difference between follicular and luteal phases regarding summarized psychological items as mentioned above (Figs. 1 and 2).

In the second study we found no difference in pain scores, pressure pain thresholds (PPT) and physical symptoms between pre- and postmenopausal patients, but the postme-

nopausal FMS patients scored higher in all psychological items and instruments compared with the premenopausal patients and postmenopausal healthy controls. The duration of disease was 11 and 13 years, respectively, in the two subgroups of patients. We have also found changed levels of neuropeptides (Anderberg et al., 1998b, 1999b; Anderberg 1999), that regulates pain and stress in different phases of the menstrual cycle. In a study by Blum et al., 1992 the neurotransmitters serotonin and norepinephrine were also found to vary during different phases of the menstrual cycle. These neurotransmitters are important in the regulation of both well-being and the perception of pain and may also play an important role in the experience of stress/anxiety.

Conclusively, there is no doubt that the female sex hormones influence pain, stress and other symptoms in FMS patients. In healthy subjects this influence exists but seems to be of minor importance as stated by Johns and Littlejohn. However, it seems that FMS patients are more vulnerable and sensitive in the systems in the brain that regulate pain, well-being and stress mechanisms and which, at least to some degree, are influenced by the female sex hormones (Anderberg, 1999).

The hypothesis that women may be more sensitive with

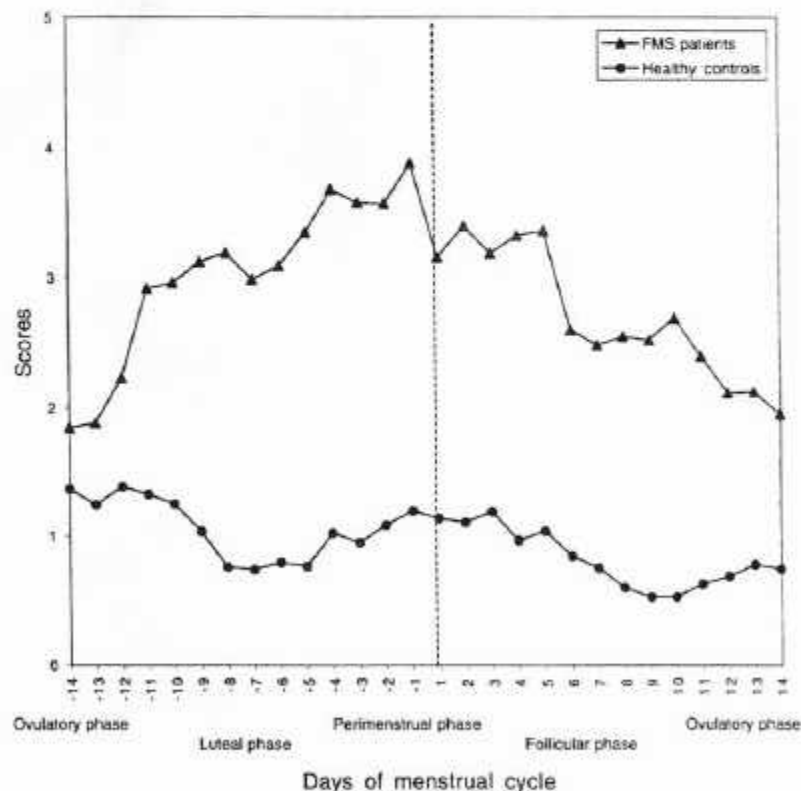


Fig. 2. Shows variation of summarized psychological symptoms (fatigue, depression, anxiety, insomnia, concentration problems, irritability, stress) during different phases of the menstrual cycle in fibromyalgia syndrome (FMS) patients ($n = 16$) and in healthy age-matched women ($n = 15$). The dashed line indicates the first day of menstrual cycle. For the patients there was significant difference with more psychological problems both in the luteal phase and perimenstrually compared with the follicular and ovulatory phases ($P < 0.01$). For the healthy women, there was also a difference with more severity of these items in the luteal phase compared with the follicular phase.

lower pain thresholds than men is strengthened by different studies (Wolfe et al., 1995; Chambers et al., 1999). Another study found PPT directly correlated to muscle strength, and besides, in that study there were also gender differences in a majority of sensory thresholds with higher thresholds in men compared with women (Torgén, 1999). So, it seems as women in general are more vulnerable than men, and some women in particular are more sensitive than other women, for developing pain syndromes. Probably both biological and psychosocial mechanisms play important roles in this development. — *U*

References

- Anderberg UM. Fibromyalgia syndrome in women – a stress disorder? Neurobiological and hormonal aspects. Doctoral thesis, Department of Neuroscience, Psychiatry, Uppsala University, Repro Economicum Uppsala, Sweden, 1999.
- Anderberg UM, Marteinsdottir I, Hallman J, Bäckström T. Variability in cyclicality affects pain and other symptoms in female fibromyalgia syndrome patients. *J Musculoskel Pain* 1998a;6(4):5–22.
- Anderberg UM, Liu Z, Berglund L, Nyberg F. Plasma levels of nociceptin in female fibromyalgia patients. *Z Rheumatol* 1998b(Suppl 2):77–80.
- Anderberg UM, Marteinsdottir I, Hallman J, Ekselius L, Bäckström T. Symptom perception in relation to hormonal status in female fibromyalgia syndrome patients. *J Musculoskel Pain* 1999a;7(3):21–38.
- Anderberg UM, Liu Z, Berglund L, Nyberg F. Elevated plasma levels of neuropeptide Y in female fibromyalgia syndrome patients. *Eur J Pain* 1999b;3:19–30.
- Blum I, Nessel L, David A, Graff E, Harsat A, Weissglas L, Gabbay U, Sulkes J, Yerushalmy Y, Vered Y. Plasma neurotransmitter profile during different phases of the ovulatory cycle. *J Clin Endocrin Metabol* 1992;75(3):924–929.
- Chambers CT, Giesbrecht K, Craig KD, Bennett SM. A comparison of faces scales for the measurement of pediatric pain: children's and parent's ratings. *Pain* 1999;83:25–35.
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;18(1):19–28.
- Torgén M. Physical loads and aspects of physical performance in middle-aged men and women. Medical dissertation from the Department of medical sciences, clinical physiology, Uppsala University and National institute for working life, Stockholm, Sweden, 112 79 Stockholm, Sweden, 1999.

Ulla Maria Anderberg

Department of Neuroscience,
Psychiatry and Rehabilitation,
Centre for Pain Disorders,
University Hospital, 751 85
Uppsala,
Sweden

PII: S0304-3959(00)00268-2

amniocentesis and CVS, cells harvested from the plasma of the euploid cases before any invasive procedure were analysed with the Y-chromosome-specific probe. Fetal sex was ascertained by karyotypic analysis of amniotic fluid drawn after blood collection. Cells with a positive Y-chromosome signal could be seen in five of the six cases with male fetuses, at frequencies of between 0.2% and 0.4% of the examined nuclei (data not shown). No Y-chromosome signals were recorded in the remaining four women with female fetuses. These results suggest that fetal cells were present in maternal plasma before any invasive procedure took place.

We have shown that prenatal detection of fetal trisomy 21 can be accomplished by FISH analysis of fetal cells harvested from maternal plasma. The procedure is simple, with no requirement for expensive fetal cell enrichment equipment. Our data suggest that future large-scale trials should be initiated to assess the diagnostic accuracy of this method for fetal aneuploidy detection. Ultimately, with further technical refinements, prenatal diagnosis by maternal plasma DNA analysis could reduce our reliance on invasive methods, leading to safer investigative protocols for mother and fetus.

This work was supported by a research grant (CUHK 4255/99M) from the Hong Kong Research Grants Council and a grant from the Industrial Support Fund (AF/90/99). We thank Nathalie Wong for helpful discussion and T Y Leung and the nursing staff of the prenatal diagnosis unit for help in the recruitment of patients.

- 1 Bianchi DW, Williams JM, Sullivan LM, Hanson FW, Klinger KW, Shuber AP. PCR quantitation of fetal cells in maternal blood in normal and aneuploid pregnancies. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 822-29.
- 2 Lo YMD, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350: 485-87.
- 3 Lo YMD, Hjeltn NM, Fidler C, et al. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1734-38.
- 4 van Wijk IJ, de Hoon AC, Jurhawan R, et al. Detection of apoptotic fetal cells in plasma of pregnant women. *Clin Chem* 2000; 46: 729-31.
- 5 Lo YMD, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, Hjeltn NM. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 218-24.

Departments of Chemical Pathology (L L M Poon PhD), Y M D Lo MRCPath) and Obstetrics and Gynaecology (T N Leung MRCOG, T K Lau MRCOG), Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Shatin, Hong Kong

Correspondence to: Dr Y M Dennis Lo (e-mail: loym@cuhk.edu.hk)

Hereditary catalase deficiencies and increased risk of diabetes

László Góth, John W Eaton

Partial or near-total lack of erythrocyte catalase activity is a rare condition, generally thought to be benign. However, little is known of the frequency of common diseases of adult onset in human beings with catalase deficiency. We report that, in a series of Hungarian patients with catalase deficiency, there is a higher frequency of diabetes than in unaffected first-degree relatives and the general Hungarian population. We speculate that quantitative deficiency of catalase might predispose to cumulative oxidant damage of pancreatic β -cells and diabetes. Hydrogen peroxide is a ubiquitous oxidant, generated as a byproduct of normal cellular respiration¹ and from sources such as activated phagocytes and peroxidogenic bacteria. Almost all aerobic organisms have enzymes such as catalase designed to clear hydrogen peroxide and related organic hydroperoxides, so it is surprising that occasional instances of hypocatalasaemia or even acatalasaemia are reported in human beings.² The first cases presented with gangrenous

Family	Catalase deficient		Normal catalase	
	Catalase activity (IU $\times 10^6$ /L whole blood)	n	Catalase activity (IU $\times 10^6$ /L whole blood)	n
Acatalasaemia				
1K	1.2 (0.4)	2		
Hypocatalasaemia				
1G	11.5 (2.3)	6	20.3 (3.9)	9
2M	10.6 (3.0)	8	21.8 (4.1)	12
3D	8.8 (1.6)	9	20.0 (2.9)	7
4T	10.8 (2.1)	6	20.4 (2.7)	7
5Ne	11.2 (2.6)	5	19.1 (0.7)	5
6V	13.1 (0.1)	2	19.7 (1.1)	3
7Cs	12.5 (3.7)	5	18.1 (0.1)	2
8Ny	13.3 (1.7)	3	21.4 (2.2)	4
9P	14.5 (0.6)	4	20.1 (3.0)	3
10S	14.6 (0.6)	5	19.1 (1.4)	6
11Gy	12.8 (3.0)	3	18.5 (1.3)	2
12H	12.1 (2.0)	3	19.3 (1.1)	5
	12.8 (1.9)	2	23.1	1
Total	11.4 (3.3)	63	20.1 (1.4)	68
Men		26		41
Women		37		25
Age (years)	45.1 (19.3)		42.9 (18.3)	

Reference mean of normal blood catalase activity is 22.7 $\times 10^6$ IU/L (3.3), n=1756 (ref 5). Values are shown as mean (SD) of determinations (or range if n=2) for normal and affected family members.

Catalase activity values mathematically corrected to IU as defined by Beutler (Beutler E. Red cell metabolism: a manual of biochemical methods, 3rd edn. New York, NY, USA: Grune and Stratton Inc, 1984: 105-06).

Table 1: Catalase activities of Hungarian acatalasaemic, hypocatalasaemic, and normocatalasaemic first-degree relatives

gum disease,³ which often led to complete edentulation. Similar patients (with different molecular causations of catalase deficiencies) have been reported from Switzerland and Hungary, but were free of any pathological complications of the deficiency. It has, therefore, become almost dogma that partial or near-total catalase deficiency is not associated with any important pathological complication. However, common adult-onset diseases such as diabetes and atherosclerosis have escaped surveillance.

In western Hungary, one of us (LG) screened 18 222 hospital patients, 1630 outpatient clinic patients, and 3300 healthy citizens for blood catalase activity. This yielded 63 members of 13 kindreds with hypocatalasaemia or even acatalasaemia. In these kindreds, individuals with hypocatalasaemia typically have about 50% of normal red cell catalase activity (presumptive heterozygotes), whereas the more rare acatalasaemics have less than 10% of normal activity which is 20.1 (SD 1.4) IU $\times 10^6$ /L whole blood (table 1). Careful histories and physical examinations did not suggest any adverse consequences of catalase deficiency. However, there was an increased frequency of diabetes in the catalase-deficient individuals. Patients were diagnosed as having diabetes on the basis of: a fasting plasma glucose of greater than 7.0 mmol/L; oral glucose tolerance test (75 g glucose) 2 h concentrations of more than 11.1 mmol/L; and haemoglobin A_{1c} concentrations of more than 6.1%.

	Acatalasaemia/ hypocatalasaemia (n=63)	Normocatalasaemic First-degree relatives (n=66)	Hungary* (n=60 000)
Healthy	55	0	58 951
Diabetic	8	0	1049
Aggregate frequency	12.7%†	0%	1.75%‡

*Sample population consists of 60 000 residents of the district of Budapest (Jermeny G. Hungarian registers new and improved. *BMJ* 1994; 308: 134-35).
†Significance vs frequency in first-degree relatives, p<0.005. Significance vs frequency in Hungarian population samples, p<0.001.

Table 2: Frequency of diabetes mellitus in Hungarian acatalasaemic and hypocatalasaemic individuals compared with normocatalasaemic relatives and a sample of the Hungarian population

Compared with family members with normal red cell catalase activity (amongst whom there were no cases of diabetes), those with catalase deficiency had an aggregate frequency of 12.7% diabetes (types 1 and 2; table 2). This represents a significantly ($p < 0.005$) high frequency of diabetes in catalase-deficient individuals versus relatives with normal catalase activity and in comparison with a larger population sample drawn from Budapest ($p < 0.001$). Given the relative rarity of type 1 diabetes in the general population (as well as the difficulty of diagnosing type 1 per se), it is difficult to test whether there is an excess of either type in the catalase-deficient individuals.

The increased frequency of diabetes in catalase-deficient patients is perhaps not so surprising. Pancreatic β -cells are well known to be oxidant sensitive. The most frequent means of producing diabetic animals is administration of oxidant drugs such as streptozotocin or alloxan. These drugs appear to preferentially damage β -cells but with little effect on other somatic cell types. Furthermore, while β -cells are poor in catalase they also are rich in mitochondria, the major source of endogenous generation of superoxide and hydrogen peroxide. Thus, one might postulate that low-level peroxide stress extending over a period of many years, combined with a deficiency of catalase, might result in the slow accumulation of oxidant damage to the β -cells and full-blown diabetes.

In these catalase-deficient Hungarian individuals, there is some—but not conclusive—evidence of increased endogenous oxidant stress. Thus, our catalase-deficient patients have a greater than 50% increase in erythrocyte superoxide dismutase (mean 1683 U per g Hb [SD 359] vs 1094 [276]; $p < 0.001$) and an insignificant increase of about 10% in glutathione peroxidase (45.0 U per g Hb [17] vs 40.7 [18.8]). Such increases in superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities have been recorded in a number of instances of enhanced oxidant stress both in vivo and in vitro.³

Catalase deficiencies are commonly diagnosed through measurements of red-cell enzyme activity, which might not accurately reflect the activity in other cell types. In fact, it seems that in hypocatalasaemia and acatalasaemia the activity of catalase in nucleated cells (which can induce catalase synthesis) often may be higher than one might predict from erythrocyte enzyme activity. There is, nonetheless, a deficiency of catalase in nucleated tissues in most cases.⁴ Furthermore, it could be—as has been argued elsewhere—that red-cell catalase activity is important in the protection of other cell types as a general sink for removing hydrogen peroxide.⁵ — JF

We conclude that there is a high frequency of diabetes in our population of catalase-deficient patients. This, combined with the central importance of catalase in protecting against hydrogen peroxide and evidence of increased oxidant stress in patients, suggests that catalase deficiency may not be the benign disorder it is generally assumed to be.

- 1 Eaton JW, Ma M. Acatalasemia. In: Scriver C, Beudet A, Sly W, Valle DL, eds. *The metabolic bases of inherited disease*, 7th edn, New York: McGraw-Hill, 1995: 2371–83.
- 2 Takahara S, Miyamoto H. Three cases of progressive oral gangrene due to lack of catalase in the blood. *Japan J Otol* 1948; 51: 163–65.
- 3 Halliwell B, Gutteridge J. *Free radicals in biology and medicine*. 3rd edn. Oxford University Press, 1999: 125–26.
- 4 Agar NS, Sadzadeh SMH, Halliwell PE, Eaton JW. Erythrocyte catalase: a somatic oxidant defense? *J Clin Invest* 1986; 77: 319–21.

Department of Clinical Biochemistry and Molecular Pathology, Medical School, University of Debrecen, Hungary (L Góth MD); and James Graham Brown Cancer Center, University of Louisville, Louisville, KY 40202, USA (J W Eaton MD)

Correspondence to: Prof J W Eaton (e-mail: EatonRedox@aol.com)

Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF- α blockade with infliximab on articular symptoms

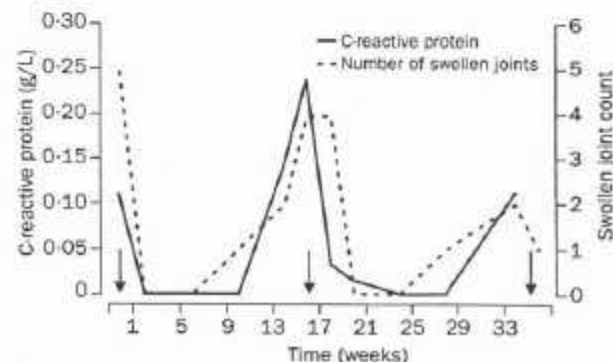
Filip Van den Bosch, Eill Kruihof, Martine De Vos, Filip De Keyser, Herman Mielants

Four patients with Crohn's disease and spondyloarthropathy were treated with infliximab for treatment-resistant gut inflammation. A substantial improvement in gastrointestinal signs and symptoms was noted, which was accompanied by a rapid reduction in C-reactive protein concentrations. Moreover, all four patients had a significant improvement of axial manifestations and/or peripheral arthritis, related to their spondyloarthropathy. This fast and substantial improvement of the articular manifestations of Crohn's disease after infliximab treatment warrants further investigation of the therapeutic potential of TNF- α blockade in other subtypes of spondyloarthropathies.

Infliximab is a chimeric anti-tumour necrosis factor α (TNF- α) monoclonal IgG-1 antibody, capable of neutralising soluble cytokines as well as blocking membrane-bound cytokines.¹ The first multicentre, randomised, placebo-controlled trial included patients with moderate to severe Crohn's disease.² Treatment produced a rapid and profound benefit for all response variables measured. This effect was accompanied by a rapid reduction in C-reactive protein concentrations. Clinical improvement was also directly associated with endoscopic improvement. The sustained beneficial effects of TNF- α blockade in Crohn's disease have been confirmed in a randomised controlled trial of patients with fistulae.³

The spondyloarthropathies (SpA) are a group of related disorders, with common clinical, biological, and genetic characteristics. The SpA include ankylosing spondylitis, reactive arthritis, psoriatic arthritis, inflammatory bowel disease, some forms of juvenile chronic arthritis, and acute anterior uveitis. Over recent years, there has been a specific focus on the relation between gut inflammation and joint involvement in patients with SpA. In repeat ileocolonoscopy studies, clinical remission of articular symptoms was consistently associated with a return to normal gut histology, whereas persistence of locomotor inflammation was usually associated with persistence of gut inflammation.⁴ Furthermore, it is known that drugs such as sulfasalazine have a beneficial effect on both gastrointestinal and articular symptoms.

Four patients with refractory Crohn's disease associated with spondyloarthropathy, according to European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) criteria,⁵ were treated in an expanded access programme of infliximab



C-reactive protein concentration and number of swollen joints at 0, 16, and 35 weeks (arrows) after infliximab infusion

Hypoxia, Normoxia and Hyperoxia

Terminology for Medical In Vitro Cell Biology

Peter Ebbesen, Erik O. Pettersen, Juliana Denekamp, Bo Littbrand, Jorma Keski-Oja, Arne Schousboe, Ursula Sonnewald, Øystein Åmellem and Vladimir Zachar

From the Danish Cancer Society, Department of Virus and Cancer, Aarhus, Denmark (P. Ebbesen, V. Zachar), Department of Biophysics, Research Section for Plasma and Space Physics, University of Oslo, Norway (E.O. Pettersen), Department of Oncology, Umeå University, Sweden (J. Denekamp, B. Littbrand), Department of Virology, The Haartman Institute, University of Helsinki, Finland (J. Keski-Oja), Royal Danish School of Pharmacy, Institute of Pharmacology, Copenhagen, Denmark (Arne Schousboe), Faculty of Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, NTNU Trondheim (U. Sonnewald) and the Department of Cell Biology, The Norwegian Radium Hospital, Montebello, Oslo, Norway (Øystein Åmellem)

Correspondence to: Professor Peter Ebbesen, Danish Cancer Society, Department of Virus and Cancer, Gustav wields Vej 10, Aarhus C, Denmark

Acta Oncologica Vol. 39, No. 2, pp. 247-248, 2000

Received 28 June 1999

Accepted 11 October 1999

1 - For some years now the medical literature on the effects in vitro of using oxygen tensions that actually occur in vivo in health and disease has been growing exponentially. This reflects an emergent realization of the importance of controlling not only pH, osmolarity, growth factors, etc., but also oxygen tension when in vitro imitation of an in vivo situation is sought (1, 2). Using incubators with adjustable oxygen tension, it is found again and again that in vitro research must take oxygen tension into consideration (3-7).

However, the weight of tradition has caused many researchers to label the studies' use of ambient air as 'normal oxygen tension' or 'control tension'. In addition, the notion of 'hypoxia' has been used rather arbitrarily to label certain oxygen tensions below that of ambient air as indicating hypoxia when fitting the specific work in question. The use is, however, not globally relevant.

Knowing that there is still insufficient awareness that oxygen tension as a parameter requires attention when designing in vitro biological experiments, we sought and received funding from the Nordic Academy for Advanced Study to hold training courses for PhD students in the Nordic countries. After the first workshops in Aarhus and Helsinki in 1998, it is apparent that our Nordic colleagues also use different criteria for defining a normal and a hypoxic oxygen tension. To make different results more readily comparable, we therefore propose a set of definitions for oxygen tension levels in medical in vitro biology. In addition, to facilitate communication between scientists, we also believe that attention to nomenclature will enhance awareness of the benefits to be drawn from including oxygen tension in the conditions controlled during in vitro studies.

28 - According to Dorland's Medical Dictionary, 'hypoxia' denotes
29 - reduction of oxygen supply to tissue below physiological levels despite adequate perfusion of the tissue by blood (8).

In cell cultures in vitro there is usually no perfusion of blood, and the supply of oxygen is controlled by the tension of oxygen in the fluid phase. At equilibrium, this is again proportional to the tension in the air phase as given by Henry's law: $C = P/H$, where

C is the oxygen saturation concentration of the culture medium, P is the partial pressure of oxygen in the gas phase, and H is the Henry's constant, which is specific for the gas and the liquid phase. Considering this, and the technical difficulties in determining the actual flow of oxygen to the cells, we propose using the oxygen tension in the medium as the discriminatory factor when selecting the terms 'hypoxia', 'normoxia' and 'hyperoxia' for in vitro biomedical studies.

With regard to units used, we propose that the partial pressure of oxygen be given in the SI unit kiloPascal (kPa (1000 Newton per m²)) to be in line with international agreements. 1 kPa equals 10 Bar or 7.5 Torr (mmHg). 1 atmosphere at sea level is approx. 101 kPa. The partial pressure of oxygen under normal pressure at sea level is thus approx. 21 kPa. In gas mixtures containing 10000 ppm (parts per million) of oxygen, the partial pressure is 1 kPa.

Instead of pressure, other measures could be considered for a standard description of in vitro oxygenation. The oxygen flow from medium to cells is relevant, but not practical to measure. The metabolic state of the cells could also be the basis for classification, but glycolysis starts at levels of oxygen tension that vary from cell type to cell type, and verification requires measurements of metabolic state. More importantly, from a medical point of view, anaerobic metabolism is not identical with a pathological situation, as exemplified by the oxygen deficit accumulated through extreme exercise. Furthermore, cellular growth control is probably affected in many cell types at oxygen levels where cellular respiration is unaffected.

We propose to make in vivo conditions the standard against which in vitro values should be measured. Thus 'normal' will be both the values found in healthy tissues at rest and those found during normal body activities. This is the range of normoxia, but only for that particular tissue and species. Alveolar epithelium is thus studied at normoxic conditions when the oxygen tension offered is that of alveolar air (approx. 15 kPa). The tension for in vitro grown liver cells is 4 kPa, if they are to be kept at the in vivo

tension of the pericentral areas of liver lobules, whereas tubular cells of the kidney papilla to be grown at normoxic conditions must be held in an oxygen tension close to 2 kPa. This is the intercellular tension of the tissues we refer to, as measured with electrodes. This is because they are often known and are reasonably convenient to measure, and in conditions of equilibrium they also reflect the tensions of the intracellular milieu.

Likewise, we regard these low levels of oxygen tension that occur intercellularly in many diseased tissues as hypoxia. This ranges from below 0.5 kPa. for most conditions and down close to 0.025 kPa. for the centre of solid tumour tissue. Of course anoxia never exists in its true sense, but could be considered at levels below 1 Pa. (10 ppm. O₂). When in vitro models are needed to imitate in vivo conditions of pathologically low oxygen tension, it is often necessary to also use those low pH and low glucose levels frequently occurring in the diseased tissue.

Hyperoxia, on the other hand, is a rare in vivo event, but it exists in the middle ear after puncture of the tympanic membrane and in the uppermost layer of the dermis after second- and third-degree burning. In vitro, however, most conventional tissue cultures are carried out with access of ambient air throughout the experiment or when the cells are manipulated in a flow bench before being incubated at pre-set oxygen tension. These conventional cultures are therefore here considered done at hyperoxia, with the risk of yielding results unnecessarily different from the in vivo situation.

We thus suggest that 1) in vitro cell work should always be carried out with attention to the relevance of the oxygen tension used, 2) monitoring of the actual tension in the culture medium

should be routine, and 3) the terminology should relate to the in vivo condition imitated.

REFERENCES

1. Denekamp J. Vascular attack as a therapeutic strategy for cancer. *Cancer Metastasis Rev* 1990; 9: 267-82.
2. Ryan HE, Lo J, Johnson RS. HIF-1 alpha is required for solid tumor formation and embryonic vascularisation. *EMBO J* 1998; 17: 3005-15.
3. Froese G. The respiration of ascites tumour cells at low oxygen concentrations. *Biochem Biophys Acta* 1961; 57: 509-19.
4. Ebbesen P, Tóth FD, Villadsen JA, Nørskov-Lauritsen N. In vitro interferon and virus production at in vivo physiologic oxygen tensions. *In Vivo* 1991; 5: 355-8.
5. Åmellem Ø, Stokke T, Sandvik JA, Pettersen EO. The retinoblastoma protein-associated cell cycle arrest in S-phase under moderate hypoxia is disrupted in cells expressing HPV18 E7 oncoprotein. *Br J Cancer* 1998; 77: 862-77.
6. Sonnewald U, Wang AY, Schousboe A, Erikson R, Skotter A. New aspects of lactate metabolism IGF:1 and insulin regulated mitochondrial function in cultured brain cells during normoxia and hypoxia. *Dev Neurosci* 1996; 18: 443-8.
7. Engholm B, Paaavonen K, Ristimaki A, et al. Comparison of VEGF, VEGF-B, VEGF-C and Ang-1 mRNA regulation by serum, growth factors, oncoproteins and hypoxia. *Oncogene* 1997; 14: 2475-83.
8. Friel John P. *Dorland's illustrated medical dictionary*. 26th ed. London: WBSaunders, 1981.

96 -
97 -



ASOCIACION FAMILIAR DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

4. *Esta demostrado y aceptado que para el desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), existen una serie de factores ambientales, que actúan sobre unos determinados individuos que presentan una predisposición genética (1). La existencia de una base genética se basa en los siguientes puntos (2): los familiares de primer grado tienen un riesgo aumentado de padecer esta enfermedad, principalmente hermanos; aproximadamente en un 15% de los pacientes con EII tienen un familiar de primer grado afectado, siendo el 25% aproximadamente para la enfermedad de Crohn (EC); determinadas características clínicas incluyendo localización, afectación transmural y edad de inicio tienen cierta asociación familiar; alta coincidencia en gemelos, sobre todo en monocigotos y principalmente en EC, el hecho que no todos los homocigotos sean concordantes indica una implicación de factores ambientales que incluso pueden actuar antes del nacimiento; baja prevalencia en esposos; incremento de la prevalencia en determinados grupos étnicos; y la asociación con enfermedades con conocida predisposición genética: espondilitis anquilopoyética, psoriasis, enfermedad celiaca, esclerosis múltiple, anemia hemolítica autoinmune, colangitis esclerosante primaria, etc.). El tipo de herencia más aceptado es de tipo multifactorial. En algunas familias coexisten colitis ulcerosa y EC.*
- 16 -
- 17 - *En relación a la asociación familiar de la EC, hay que destacar que (3): familiares de primer grado de pacientes con EC tienen un 2.5% de prevalencia de presentar la misma enfermedad, lo que supone 13 veces más del 0.2% de prevalencia de la población general; familiares de primer grado de pacientes con EC tienen aproximadamente entre 12-15 veces mayor riesgo de contraerla que personas de edades comparables de la población general; la EC en familiares tiende a aparecer a edades similares entre pacientes de la misma generación y la concordancia de la localización es grande, sin embargo, un comportamiento similar de la enfermedad definido como inflamación, enfermedad fistulizante o estenosante, pueden no ser detectadas, excepto en pocos casos familiares con 3 o más miembros afectados, sin existir concordancia en la frecuencia de resecciones quirúrgicas; los casos familiares suelen aparecer en jóvenes, afecta al intestino delgado y son frecuentes las estenosis; los hermanos de pacientes con EC tienen un riesgo 30 veces mayor de padecer EC que la población general.*
- 29 -

PÉREZ POVEDA, J.J.
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

Trombopenia y lupus

Gómez Reino JJ, Maceiras Pan F. Trombopenia y lupus. *An Med Interna (Madrid)* 1999; 16: 609-610

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune no órgano específica en la que juegan un papel fundamental los autoanticuerpos con especificidades múltiples, entre los que se encuentran los dirigidos contra plaquetas,

La presencia de anticuerpos antiplaquetas es frecuente en el seno del LES (3), pero la presencia de éstos es independiente de la existencia o no de trombopenia. Un 60 % de los pacientes los presentan, y se observan en casi el 100% de los pacientes con trombopenia "idiopática" y lupus. En su mayoría los anticuerpos se dirigen a glicoproteínas de membrana de las plaquetas, principalmente a GP IIb-IIIa (4,5). La inmunoglobulina más frecuente es la IgG. Los niveles de anticuerpos antiplaquetas no se correlacionan con el número de plaquetas, quizá porque los métodos de detección no distinguen entre anticuerpos dirigidos directamente contra los antígenos plaquetarios, los inmunocomplejos y otras inmunoglobulinas no específicas unidas a las plaquetas por su receptor para Fc (6,7). De este modo, los niveles de anticuerpos antiplaquetas tienen poco valor para el diagnóstico, tratamiento y manejo de estos pacientes. En pacientes con LES con trombocitopenia y anticuerpos anticardiolipina, puede existir una reacción cruzada entre estos y las estructuras de la membrana plaquetaria, siendo los estudios contradictorios al respecto (6,8). Aunque no se puede descartar que subtipos específicos de anticuerpos anticardiolipina produzcan trombocitopenia, son los anticuerpos antiplaquetas los que juegan un papel fundamental en el desarrollo de la trombopenia. Podrían existir dos poblaciones de anticuerpos, unos dirigidos contra los fosfolípidos, y otros frente a glicoproteínas de la membranas de las plaquetas, o una sola clase de anticuerpos con poliespecificidad. La cardiolipina no es un constituyente de la membrana plaquetaria, y se ha demostrado que los anticuerpos anticardiolipina necesitan un cofactor como la B2-microglobulina I para unirse a las plaquetas (9).

La trombocitopenia, definida como un recuento de plaquetas menor de 100.000 cels/mm³, es un hecho relativamente frecuente en el LES. El descenso del número de plaquetas en el lupus es provocado por destrucción periférica por autoanticuerpos (10-13). Con mucha menos frecuencia se produce por eventos trombóticos (14-16). Otras causas menos frecuentes de trombopenia incluyen: infecciones, medicamentos (especialmente la quinidina, quinina, heparina), embarazo, trombopoyesis ineficaz (síndromes mielodisplásicos, leucemia linfática crónica, linfoma no Hodgkin), efectos dilucionales o esplenomegalia congestiva o por enfermedad hepática (13).

Alrededor de un 7-52% (17) de los pacientes con lupus,

con mayor frecuencia en varones (18), presentan trombopenia en algún momento de su evolución, y aparece en un 5% como primera manifestación de la enfermedad (23). Clínicamente la manifestación más frecuente de la trombopenia en el LES es la púrpura de predominio en extremidades inferiores, a veces petequias ("dry purpura"). Si el número de plaquetas desciende por debajo de 15-5.000/mm³, el riesgo de hemorragias gastrointestinales o intracerebrales aumenta ("wet purpura") (19). La presencia de trombocitopenia parece ser un factor de mal pronóstico en el seno de LES (20).

El tratamiento de la trombopenia autoinmune en el seno del LES debe tener como objetivo mantener unas cifras de plaquetas superiores a 50.000/mm³. Los glucocorticoides son de primera elección (21), a dosis de 0,25mg-1 mg/kg peso/día. En otras ocasiones administrando pulsos de metilprednisolona a dosis de 1.000 mgr, si bien la respuesta se mantiene durante corto tiempo y disminuye con cada dosis.

En "pacientes no respondedores a corticoides" se pueden utilizar otras medidas como la esplenectomía (22-24) o la ciclofosfamida (25), la azatioprina, el danazol (26,27), ciclosporina (28) o las inmunoglobulinas intravenosas. En "pacientes no respondedores a esplenectomía" es importante valorar la existencia de un bazo accesorio. Hace años, la tendencia era realizar la esplenectomía ante el fracaso de los corticoides, hoy parece más razonable reservarla como último escalón terapéutico, ante la mayor experiencia existente con los fármacos antes mencionados y la mayor susceptibilidad a infecciones de los pacientes esplenectomizados. Los pulsos intravenosos mensuales de ciclofosfamida son un arma terapéutica importante en casos dependientes de dosis altas o resistentes a glucocorticoides, a esplenectomía o a ambos (23), teniendo esta opción de tratamiento un papel más claro y determinante si existe afectación de órgano mayor (riñón, sistema nervioso central o pulmones) acompañante. El danazol se presenta como otra alternativa de tratamiento, si bien constantemente se observaba una recidiva de la trombopenia al tratar de descender de dosis (26,27).

La púrpura trombótica idiopática (PTI) es un síndrome caracterizado por un descenso del número de plaquetas persistente debido a la presencia de un factor antiplaquetario con médula ósea normal y ausencia de otras causas de identificables de trombopenia. Su patogenia no está clara. Harrington en 1951 es el primero en establecer un posible mecanismo patogénico autoinmune de la trombopenia al inyectar en individuos sanos plasma de pacientes con PTI (29).

La PTI es prácticamente indistinguible de la trombocitopenia del lupus eritematoso sistémico. Aunque Hall en *Ann Int Med* en 1985 establece que la trombocitopenia en el

LES (14% de remisiones) responde menos favorablemente a la esplenectomía que en la PTI (80% de remisiones) (23). Otros autores concluyen que no existe diferencia alguna en la respuesta a la esplenectomía en el lupus y en la PTI (30). La presencia de anticuerpos antinucleares a títulos altos es relativamente frecuente en los pacientes con PTI (31, 32). En los años 60, Rabinowitz (33) estudia la frecuencia de trombopenia como primera manifestación o "pródromos" de lupus. Una proporción de pacientes con púrpura trombótica idiopática desarrollaron a posteriori LES (34-36). En este sentido, es interesante el aspecto analizado por J. Balsalobre et al. (37) en este número de Anales. Se estudian los pacientes con LES que debutan con trombopenia como primera manifestación, así como el perfil clínico e inmunológico común con el significado pronóstico que este

hecho podría marcar. En su serie los pacientes que debutaban con PTI presentaban un predominio de afectación articular, mucocutánea y hematológica, sin afectación orgánica mayor, así como una excelente respuesta a la esplenectomía. Otros autores presentan la trombopenia en el LES como un factor de mal pronóstico (20) y de resistencia a la esplenectomía (27), diferencias que podrían explicarse por la raza, sexo, edad y otras características de los pacientes estudiados o por la severidad o grado de la trombopenia.

J.J. GÓMEZ-REINO CARNOTA, F. MACEIRAS PAN

Servicio de Reumatología. Hospital Clínico Universitario.
Santiago de Compostela. A Coruña

BIBLIOGRAFÍA

- Tan ME, Cohen AS, Fries FJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-77.
- Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD. The significance of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 1181-1186.
- Karpatkin S, Strick N, Karpatkin M, Siskind G. Cumulative experience in the detection of platelet antibody in 234 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, systemic lupus erythematosus and other clinical disorders. *Am J Med* 1972; 52: 776-85.
- Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, Gernsheimer T, Adamson JW, Slichter SJ. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J Clin Invest* 1987; 80: 33-40.
- Bearsley D, Spiegel P, Jacobs M, Handin R, Lux S. Platelet membrane glycoprotein IIIa contains target antigens that bind anti-platelet antibodies in immune thrombocytopenias. *J Clin Invest* 1984; 73: 1701-07.
- Macchi L, Rispoli P, Clouffet-Sanchez G, Pellegrin JL, Nurden P, Leng B et al. Antiplatelet antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and the primary antiphospholipid antibody syndrome: their relationship with the observed thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1997; 98: 336-341.
- Blanco FJ, De la Mata J, Gomez-Reino JJ, Corrales A, Rodriguez-Valverde V, Rosas JC et al. Clinical and serological manifestations of 307 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. Comparison with other ethnic groups. *Rev Clin Esp* 1995; 195:534-40.
- Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994; 84: 4203-08.
- Shi W, Chong BH, Chesterman CN. B2-glycoprotein I is a requirement for anticardiolipin antibody binding to activated platelets: differences with lupus anticoagulants. *Blood* 1993; 81: 1255-1262.
- Kuwana M, Kaburaki J, Ikeda Y. Autoreactive T cells to platelet GP IIb/IIIa in Immune Thrombocytopenic Purpura 1998; 102:1393-402.
- McMillan R. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1981; 304: 1135-47.
- Karpatkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Seminars in Hematology* 1985; 22:260-288.
- George JN, El-Harake M, Raskob G. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1994; 331:1207-11.
- Musio F, Bohan EM, Yuan CM, Welch PG. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 1-19.
- Caramashi P, Riccetti MM, Fraitta Pasini A, Savarin T, Biasi D, Todeschini. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of three cases and review of the literature. *Lupus* 1998; 7: 37-41.
- Stricker RB, Davis JA, Gershow J, Yamamoto KS, Kripov DD. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus. Case report and review from the plasmapheresis era. *J Rheumatol* 1992; 19:1469-1473.
- Budman DR, Steinberg AD. Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus. Current concepts. *Ann Intern Med* 1977; 86:220.
- Kaufman, Gomez-Reino JJ, Heinecke MH, Gorevic PD. Male lupus: retrospective analysis of the clinical and laboratory features of 52 patients, with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 18:189-97.
- Crosby WH. Wet purpura, Dry purpura. *JAMA* 1975; 232:744-5.
- Revielle JD, Bartolucci A, Alarcon GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum* 1990; 33:37-46.
- Thompson RL, Moore RA, Hess CE, Wheby MS, Leavell BS. Idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results of treatment and the prognostic significance of response to corticosteroids. *Arch Intern Med* 1972; 130:730-34.
- Homan W, Dineen P. The role of splenectomy in the treatment of thrombocytopenic purpura due to systemic lupus erythematosus. *Ann Surg* 1978; 187:52-56.
- Hall S, McCormick J, Greipp P, Michet C, McKenna C. Splenectomy does not cure the thrombocytopenia of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1985; 102:32528.
- Jacobs P, Wood L, Dent D. Splenectomy and the thrombocytopenia of Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Int Med* 1986; 105:971-72.
- Boumpas D, Baez S, Klippel J, Balow J. Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1990; 112:674-78.
- West S, Johnson S, Danazol for the treatment of refractory autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1988; 108:703-706.
- Ahn YS, Harrington WJ, Simon SR, Mylvaganam R, Pall LM, So AG. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenia purpura. *N Eng J Med* 1983; 308: 1396-99.
- Sugiyama M, Ogasawara H, Kaneko H, Hishikawa T, Sekigawa I, Iida N et al. Effect of extremely low dose cyclosporine treatment on the thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998; 7:53-56.
- Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951; 38:1.
- Jiji RM, Firozvi T, Spurling CL. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Treatment with steroids and splenectomy. *Arch Int Med* 1973; 132: 3380-83.
- Panzer S, Penner E, Graninger W, Scultz E, Smollen JS. Antinuclear antibodies in patients with chronic idiopathic autoimmune thrombocytopenia followed 2-30 years. *Am J Hematol* 1989; 32: 100-103.
- Kurata Y, Miyagawa S, Kosugi S et al. High-titer antinuclear antibodies, anti SSA/RO antibodies and antinuclear RNP antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1994; 71:184-7.
- Rabinowitz Y, Dameshek. Systemic lupus erythematosus after "idiopathic" thrombocytopenic purpura: a review. *Ann Int Med* 1960; 52:1-28.
- Stasi R, Stipa E, Masi M, Ceconi M, Scirio MT, Oliva F et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98:437-442.
- Harris EN, Gharavi AE, Hedge U. Anticardiolipine antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1985; 59: 231-234.
- DiFino SM, Lachant NA, Kirshner J, Gottlieb A. Adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Clinical findings and response to therapy. *Am J Med* 1980; 69:431-42.
- Balsalobre Aznar J, Herraéz Herrera P, Pora Etsam J, Torres Martín C, Bermell Serrano JC, Núñez López R, Mateo Bernardo I, Padrino Martínez JM, Morillas López L. Lupus eritematoso sistémico que debutan con púrpura trombopénica idiopática. *An Med Interna (Madrid)* 1999; 16: 611-614.

EDITORIAL**LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ES PRIORITARIA PERO RESULTA INSUFICIENTE****Fernando Rodríguez Artalejo (1) y Juan del Rey Calero (2)**

(1) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad del País Vasco. Vitoria-Gasteiz.

(2) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.

Las limitaciones presupuestarias de los sistemas sanitarios obligan a priorizar las intervenciones sobre la salud, incluidas las preventivas. Dado que a mayor riesgo de enfermar mayor beneficio posible de una intervención, y que el riesgo de un nuevo episodio de enfermedad suele ser mayor en los que ya han padecido uno anterior, las actividades de prevención secundaria suelen considerarse prioritarias. En la práctica, estas actividades compiten, en términos financieros y de tiempo de los profesionales sanitarios para llevarlas a cabo, con las intervenciones de prevención primaria. Este editorial describe algunas dificultades de las actividades de prevención secundaria en nuestro medio, y las ilustra con el control de la colesterolemia para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. El principal mensaje de este artículo es que la prevención secundaria debe ser prioritaria, pero resulta insuficiente para controlar una enfermedad si no se acompaña de la prevención primaria. En ausencia de esta última, la prevención secundaria podría, incluso, aumentar la carga demográfica y sanitaria de la enfermedad en la población.

Desde hace tres décadas se sabe que el colesterol plasmático es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, las evidencias de que la reducción de la colesterolemia disminuye la mortalidad cardiovascular son recientes, en general posteriores a 1994 cuando se publicó el estudio 4S¹. Para la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares, se sabe que dos estatinas, la simvastatina y la pravastatina, reducen un 20-25% la colesterolemia y disminuyen un 20-40% la mortalidad por cardiopatía isquémica (CI), en pacientes que han sufrido un episodio previo de infarto agudo de miocardio, angina estable o angina inestable. Dichos medicamentos reducen el riesgo isquémico en pacientes con niveles de colesterol altos, según se deriva del ensayo 4S¹, y en pacientes con niveles de colesterol relativamente bajos, según se deriva de los ensayos CARE² y LIPID³. El tratamiento es seguro, y da lugar a una reducción de la mortalidad general derivada de la disminución de la mortalidad coronaria y cerebrovascular⁴. Además, el tratamiento evita hospitalizaciones e intervenciones de revascularización coronaria. Por último, a mayor riesgo coronario mayor beneficio del tratamiento, pues es menor el número de sujetos que es necesario tratar para evitar un nuevo episodio de enfermedad o muerte.

La prevención secundaria pretende reducir la aparición de nuevos episodios cardiovasculares, y no solo el control de un factor de riesgo, como

Correspondencia:

Dr. Fernando Rodríguez Artalejo
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública,
Universidad del País Vasco,
Avda. Universidad, s/n
01006 Vitoria Gasteiz
Correo electrónico: osproarrf@vc.ehu.es

la colesterolemia. Para conseguirlo se deben controlar los otros factores de riesgo, como el tabaco, la hipertensión arterial y la obesidad. Además, se busca la rehabilitación del paciente para reintegrarse a una vida familiar, laboral y social plena; para ello es necesaria la actividad física programada y supervisada. Hay evidencias de que la prevención secundaria multifactorial mejora la supervivencia y la calidad de vida⁵. Finalmente, las intervenciones de prevención secundaria son las prioritarias en la prevención cardiovascular, pues se dirigen a los pacientes que, por tener mayor riesgo, más pueden beneficiarse del tratamiento⁶.

Esta información es relevante para la salud pública, pues las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en nuestro país, y las muertes y hospitalizaciones por las mismas están aumentando en los últimos años y continuarán haciéndolo por el progresivo envejecimiento de la población⁷. Sin embargo, hay dificultades para transformar la información en acción.

En primer lugar, el estudio PREVESE ha puesto de manifiesto que una parte importante de los pacientes que salen de las unidades coronarias de los hospitales españoles no reciben tratamiento hipolipemiente⁸. Es cierto que el estudio PREVESE II se realizó inmediatamente después de la publicación del primero de los estudios en este campo, el estudio 4S, y que los resultados de los ensayos clínicos tardan cierto tiempo en difundirse. Sin embargo, el estudio PREVESE II, no publicado todavía, muestra que, incluso en 1998 más del 60% de los pacientes coronarios no reciben hipolipemiantes. El entrenamiento de los profesionales sanitarios en la práctica de la llamada «Medicina Basada en la Evidencia» puede contribuir a acelerar la difusión del conocimiento científico y mejorar su aplicación. A ello también pueden servir los programas de gestión de enfermedades, cuya implementación está empezando en nuestro país. Estos programas pretenden acercar la práctica clínica habitual a la considerada ideal (el llamado «patrón oro» del sistema sanitario), mediante la

mejora del conocimiento de la enfermedad por los pacientes, el acceso adecuado al sistema, y el cumplimiento correcto de tratamientos consistentes con las mejores evidencias disponibles⁹.

En segundo lugar, aunque la eficacia de los medicamentos hipolipemiantes es importante en términos relativos (reducen la mortalidad general en un 20-30% a lo largo de 5 años), es sólo modesta en términos absolutos. Según se deriva del estudio 4S, en el que el beneficio del tratamiento es mayor porque reclutó pacientes con mayor riesgo, es necesario tratar durante 5 años a 30 pacientes para evitar una muerte. Aunque es un tratamiento eficaz, por comparación con otras terapias ampliamente utilizadas en nuestro sistema sanitario, los resultados muestran que 29 de cada 30 pacientes tratados no obtienen un beneficio en términos de reducción de su mortalidad. Y, sin embargo, el coste medio por paciente y año de un tratamiento con simvastatina o pravastatina es 50.000-100.000 pesetas. Están surgiendo nuevas estatinas que pueden ser más coste-efectivas para reducir la colesterolemia¹⁰, pero todavía no han demostrado su eficacia para reducir la mortalidad cardiovascular o general en ensayos clínicos frente a placebo, de difícil justificación ética en estos momentos¹¹. Las nuevas estatinas tampoco han demostrado ser superiores a las primeras en su capacidad de reducir la mortalidad en ensayos clínicos comparativos, de enormes dificultades logísticas por el gran tamaño muestral requerido y con altos costes de realización. La generalización del tratamiento con estatinas a todos los pacientes que pueden beneficiarse, representa un coste difícil de asumir por el sistema sanitario público. Los altos costes de la medicación son una de las principales razones para priorizar su uso en los pacientes con enfermedad coronaria. Aún cuando este tratamiento sea más coste-efectivo que otros ya habituales, su generalización, probablemente, no podrá sufragarse con cambios en los patrones actuales de uso de medicamentos, y requerirá fondos adicionales.

En tercer lugar, la mejora de la supervivencia de la CI es claramente deseable para los pacientes y para la sociedad en general, pero se traduce en un aumento del impacto sociosanitario de la enfermedad en la población. Ello se debe a la cronicación de la CI, que prolonga la invalidez y la necesidad de atención sociosanitaria, y al desarrollo de algunas consecuencias de la CI, como el ictus y la insuficiencia cardíaca (IC). Estos fenómenos ya se aprecian en España. En concreto, mientras la mortalidad por las formas agudas de CI está aumentando, la mortalidad por las formas crónicas está disminuyendo. Además las hospitalizaciones por IC han aumentado más del 70% en los últimos 15 años, hasta representar la primera causa de hospitalización en personas mayores de 65 años en España. De hecho, la IC se está convirtiendo en la epidemia cardiovascular de finales del siglo XX. Aún cuando hay medicamentos para diferir la aparición de insuficiencia cardíaca en pacientes con cardiopatía isquémica, su impacto beneficioso a nivel poblacional será presumiblemente escaso¹². En esta tesitura, la única estrategia sensata es acompañar la prevención secundaria de la CI de la prevención primaria, es decir, de la intervención sobre sus causas en la población sana, pacientes de mayor riesgo y población general. Incluso, será necesario actuar sobre las causas de los factores de riesgo, la llamada prevención primordial¹³. Si no se hace, las personas acabarán enfermando de forma progresiva, en número creciente por el envejecimiento de la población, poniendo en marcha toda la historia natural de la enfermedad, y engrosando los grupos prioritarios de prevención cardiovascular, cuya atención ya resulta gravosa en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
2. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al., for the CARE-investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
3. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
4. Crouse JR III, Byington RP, Furberg CD. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: and analysis of clinical trials data. *Atherosclerosis* 1998; 138: 11-24.
5. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS Jr, et al. An overview of randomised trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 234-244.
6. Wood DA, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancini G, Pyörälä K, together with the members of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
7. Rodríguez Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas Banegas JR, Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J* 1997; 18: 1771-1779.
8. Velasco JA, Cosin J, Lopez-Sendon JL, de Teresa E, de Oya M, Carrasco JL, et al. La prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Estudio PREVESE. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 406-415.
9. Rodríguez Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P, Hernández Vecino R. Los programas de gestión de enfermedades y su aplicación a la enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 1999. En prensa.
10. Huse DM, Russell MW, Miller JD, Kraemer DL, D'Agostino RD, Ellison RC, et al. Cost-effectiveness of statins. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1357-1363.
11. Furberg CD. Natural statins and stroke risk. *Circulation* 1999; 99: 185-188.
12. Gheorghide M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States. A manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97: 282-289.
13. Rose G. The strategy of preventive medicine. Oxford: Oxford University Press, 1992.

M. Moro, A. Almenar

An Esp Pediatr 1999;51:329-332.

Detección e intervención precoz de la hipoacusia en la infancia. ¿Es el momento del cambio?

4 - La hipoacusia infantil constituye un importante problema sanitario por las repercusiones que tiene sobre el desarrollo académico, emocional y social en el niño y su familia. Este potencial minusvalidante y discapacitante se atenúa cuando se realiza una identificación, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación precoces^(1,2).

La mayoría de las hipoacusias infantiles están presentes en el primer año de vida y de ellas el 35-50% son congénitas⁽³⁾. La prevalencia de la hipoacusia severa o profunda en el recién nacido según la OMS es de 1 por mil y si consideramos grados menores de hipoacusia (moderadas o profundas) ésta asciende a 1-3 por mil y cuando incluimos todos los grados de hipoacusia dicha prevalencia llegaría al 5 por mil^(4,5).

Sin programas específicos de detección precoz de la hipoacusia congénita, tanto en la Comunidad Europea⁽⁶⁾, como en Estados Unidos⁽⁶⁾ la edad media de diagnóstico se sitúa alrededor de los 3 años.

17 -
18 - La hipoacusia infantil es una enfermedad que reúne todos los requisitos que se exige a las enfermedades para ser sometidas a "screening". El coste estimado por caso detectado (1.650.000 pesetas) no es superior al de otras enfermedades congénitas en las que está establecida la detección obligatoria⁽⁶⁾.

El desarrollo de un método de "screening" auditivo "ideal" ha sido perseguido desde 1950 y a partir de 1970 es cuando se empieza a valorar la efectividad de los distintos tests para identificar la hipoacusia congénita. Entre los métodos más empleados destacan el test de distracción^(7,8) que no puede ser aplicado antes del 6^o-7^o meses de vida, por lo que la edad media de diagnóstico de la hipoacusia profunda no sería inferior a los 2 años⁽¹¹⁾ por lo que ha sido progresivamente desechada. Existen, sin embargo, dos técnicas objetivas que pueden aplicarse en el periodo neonatal inmediato como son los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC)⁽¹²⁻¹⁵⁾ entre cuyas limitaciones estaban el tiempo que se necesita para la preparación de la piel y la colocación de los electrodos, y precisar para su interpretación cierto entrenamiento y la supervisión por un audiólogo, pero todo ello ha sido obviado con la aparición de una versión automatizada de los mismos que no requieren para su realización e interpretación personal especializado⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. El otro método son las otoemisiones acústicas evocadas

(OEA), técnica rápida, incruenta y de sencilla interpretación, por lo que puede ser aplicada por personal paraprofesional entrenado y ha sido usada para la implantación de programas de "screening" universal^(20,21), aunque presenta como principal limitación la no detección de hipoacusias retrococleares. Existen protocolos combinando las OEA y los PEATC⁽²²⁾ que consiguen una cobertura del 92% para el "screening" universal y en los que la especificidad del programa es del 92-97%⁽²³⁾.

Con el desarrollo de estas técnicas aplicables en el periodo neonatal se hace factible la implantación de programas de "screening" para la hipoacusia infantil, pero a la vez se origina durante la última década una gran controversia en torno a la elección de la estrategia más adecuada, el "screening" universal o "screening" restringido a la población de riesgo. En este sentido, en 1990 la iniciativa de "Salud para todos en el año 2000" propone entre sus objetivos que el diagnóstico de la hipoacusia se realice a una edad inferior a los 12 meses para el año 2000⁽²⁴⁾; en marzo de 1993 el National Institute of Health publicó un consenso donde un importante grupo de expertos proponen la combinación de estas dos técnicas (otoemisiones y potenciales auditivos de tronco cerebral) como la estrategia idónea para realizar el "screening" neonatal universal antes de los tres meses de vida. Este documento ponía gran énfasis en la necesidad de establecer un programa de intervención sobre los niños identificados con hipoacusia de forma integrada con el programa de "screening"⁽²⁵⁾. Establece la realización de un "screening" en dos etapas bien definidas, la primera con otoemisiones acústicas aplicadas a todos los recién nacidos y la segunda con potenciales auditivos evocados de tronco cerebral para aquellos que no superen la primera fase con las OEA. En Rhode Island se implementó el primer protocolo de "screening" universal desde enero de 1990⁽²⁶⁻²⁸⁾ y en su primera etapa, en la que se aplicó este protocolo en más de 12.000 niños, se detectó el doble de hipoacusias de las que se hubiesen diagnosticado usando exclusivamente el registro de alto riesgo. Posteriormente Bess y Paradise⁽²⁹⁾ expresaron su oposición al desarrollo del "screening" universal calificándolo de "no simple", no libre de riesgo, no necesariamente beneficioso y no justificado actualmente argumentando que dada la prevalencia estimada de la hipoacusia aun con técnicas como las propuestas con alta sensibilidad y especificidad, al realizar una cobertura universal la cantidad de falsos positivos esperada llevaría a problemas de índole logístico, económico e incluso ético que harían imposible el correcto cumplimiento de estos programas masivos de detección precoz de la hipoacusia. Todos

Unidad Neonatal de Screening Auditivo, Servicio de Neonatología, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid.

estos puntos han sido rebatidos por estudios posteriores^(31,32), y los partidarios del "screening" universal basan sus recomendaciones en que en diversos estudios de cohortes se establece que entre los niños hipoacúsicos el 47-67% presenta algún indicador de riesgo auditivo⁽³³⁾, por ello, cabría esperar que el "screening" restringido a esta población tendría un rendimiento potencial diagnóstico del 60% de todas las hipoacusias, pero en la práctica es más bajo por la dificultad que entraña el instaurar una buena cobertura de todos los indicadores de riesgo auditivo que en mejor de los casos asciende al 40-50%^(34,37). Por otra parte, basándose en alguno de los indicadores más importantes a la hora de evaluar un programa de "screening" auditivo neonatal, como son la edad de referencia e identificación del paciente, así como la edad en la que se inicia la ayuda auditiva, existen estudios que hacen patente que con el despistaje neonatal se consigue la identificación más temprana de la hipoacusia⁽³⁸⁾, y que si el "screening" es universal se consigue identificar la hipoacusia severa/profunda a una edad media de 9,2 semanas y el tratamiento instaurado a las 15,9 semanas, siendo en el caso de hipoacusias moderadas de 12,9 y 41,9 semanas respectivamente⁽³⁹⁾.

El Joint Committee on Infant Hearing en 1994 apoya el objetivo de la detección universal de la hipoacusia lo más tempranamente posible y establece que debe identificarse a los niños hipoacúsicos antes de los 3 meses de vida y la intervención debe instaurarse antes del 6º mes de edad⁽⁴⁰⁾.

En base a todas estas propuestas durante la segunda mitad de esta década se acelera la implantación de programas universales de identificación precoz de la hipoacusia. En EE.UU. son ya 9 estados los que han desarrollado leyes para la puesta en marcha del "screening" universal, a través de cuyos resultados se podrá hacer aproximaciones más precisas sobre las tasas de "no paso" con las distintas técnicas, de remisión a unidades especializadas para el diagnóstico, de pérdidas durante el programa, así como estimación de los costes y profundizar en estudios epidemiológicos sobre la hipoacusia^(18,41,42). Pese a toda esta evidencia Paradise vuelve a expresar su oposición al cribado universal e invita a la puesta en marcha de programas alternativos, como por ejemplo, la implementación de campañas de información a los padres para que sean ellos los que determinen sus sospechas sobre la audición anormal de su hijo, alegando que sería un método más económico y que evitaría la ansiedad innecesaria que se crea en los padres de los niños que en el "screening" universal estuviesen dentro del grupo de falsos positivos⁽⁴³⁾.

En España, en 1996 la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH) se pronunció sobre la estrategia de detección a seguir en nuestro país, editando un folleto en el que se propone un protocolo combinado OEA y PEATC para el despistaje precoz de la hipoacusia en neonatos, que en una primera etapa debía conseguir la cobertura de la población de riesgo para con posterioridad en virtud de la implementación conseguida, preconizar la implantación universal⁽⁴⁴⁾.

Posteriormente en Milán en 1998 se firmó el "European Consensus Statement on Neonatal Hearing Screening" apoyando el "screening" universal publicando el siguiente decálogo⁽⁴⁵⁾:

1. La hipoacusia permanente bilateral con umbral igual o superior a 40 dB en las frecuencias de 0,5-1-2 y 4 KHz constituye un serio problema de salud que afecta a 1 de cada 1.000 niños. La intervención temprana en los primeros meses de vida produce resultados exitosos. Por ello, la identificación mediante el "screening" lo antes posible, tras el nacimiento, mejora la calidad de vida y las oportunidades de estos niños.

2. La efectividad de los programas de intervención está bien establecida.

3. Los métodos de identificación en el período neonatal están actualmente aceptados en la práctica clínica. Son métodos efectivos con los que se espera identificar al menos al 80% de los casos de hipoacusia y los falsos positivos que constituyen un 2-3% están controlados en los programas de "screening".

4. El "screening" neonatal en las maternidades es más efectivo y barato que los tests de observación de conducta convencionales que se llevan a cabo a los 7-9 meses de edad.

5. Realizar el "screening" neonatal sólo a población de riesgo (6-8% de todos los recién nacidos) reduce el coste pero deja sin identificar el 40-50% de los casos. El "screening" neonatal en paralelo con el test de observación de conducta al 7º-9º meses es más caro y menos efectivo que el "screening" neonatal universal.

6. En el período neonatal, el "screening" neonatal puede no identificar las hipoacusias adquiridas y las progresivas de aparición tardía (10-20% de todos los casos de hipoacusia) por lo que es necesario disponer de métodos de seguimiento.

7. Existe la posibilidad de provocar ansiedad familiar con los falsos positivos y un retraso en el diagnóstico por los falsos negativos, pero son riesgos aceptables frente al beneficio obtenido.

8. El "screening" auditivo neonatal debe ser considerado como la primera parte de un programa de prestaciones al niño hipoacúsico incluyendo la facilitación del diagnóstico y asesoramiento.

9. Es esencial en todo programa de "screening", la existencia de un sistema de control de calidad que incluya el entrenamiento del personal y el seguimiento del programa, debiendo existir una persona responsable del mismo.

10. Aunque los sistemas de Salud en Europa difieren de unos países a otros en cuestiones de organización y funcionamiento, la implantación de programas de "screening" neonatal no debe retrasarse. Ello ofrece al ciudadano europeo mejores oportunidades y calidad de vida en la entrada al nuevo milenio.

En febrero de 1999 la Academia Americana de Pediatría⁽⁴⁶⁾ publica en *Pediatrics* un informe justificando que en todos los hospitales con partos, debe existir un programa neonatal de "screening" universal para la hipoacusia con el objetivo de detectar como mínimo todos los niños con hipoacusia bilateral con umbral mayor o igual a 35 dB en el mejor oído. Es este un documento en el que se establecen las bases sobre las que debe asentarse el "screening", seguimiento, identificación, intervención sobre los casos detectados y sobre la evaluación del programa. En él se destacan, entre otras recomendaciones, que el "screening" uni-

versal debe tener como objetivo explorar al 100% de los recién nacidos aceptando como mínimo una cobertura del 95% de los mismos, se debe detectar a todos los niños con hipoacusias bilaterales con umbral superior a 35 dB en el mejor oído, la metodología empleada debe tener una tasa de falsos positivos que no debe superar el 3% y la de falsos negativos debe tender a 0, y sobre la técnica a utilizar recomienda el uso tanto de las OEA como los PEATC solos o en combinación,

198 - Parece por tanto, que el momento del cambio ya ha llegado.

199 - En nuestro país se han desarrollado programas de detección precoz de la hipoacusia en población de riesgo en hospitales de diversas comunidades autónomas, algunos de los cuales participaron en el estudio multicéntrico que se publicó en 1994⁽⁵⁾. Respecto al "screening" universal, éste se realiza en el Hospital Universitario San Carlos de Madrid desde 1992^(47,48) y es la Comunidad Navarra la única donde a nivel institucional se ha aprobado un programa de "screening" universal que comienza su andadura en estos meses⁽⁴⁹⁾.

Bibliografía

- Stein L, Jabaley T, Spit R, Stokley D, McGee T. The hearing impairment infant: patterns of identification and habilitation revised. *Ear Hear* 1990; **11**:201-505.
- Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL. Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics* 1998; **102**:1161-1171.
- Riko K, Hyde ML, Alberti PM. Hearing loss in early infancy: incidence, detection and assessment. *Laryngoscope* 1985; **95**:137-144.
- Davis AC, Wood S. The epidemiology of childhood hearing impairment: factors relevant to planning of services. *Br J Audiol* 1992; **26**:72-90.
- Munrique M, Morena C, Moro M. Detección precoz de la hipoacusia infantiles en recién nacidos de alto riesgo. Estudio multicéntrico. *An Esp Pediatr* 1994; **40**(Supl 59):11-45.
- Parving A. Prevalence of congenital hearing impairment and risk factors. ECDC NHS 1998; 18-23.
- Martin JAM, Bentzen O, Colley JRT, et al. A childhood deafness in the European Community. *Scand Audiol* 1981; **10**:165-174.
- Joint Committee on Infant Hearing. Position statement. ASHA Washington, DC. American Speech-Language Association 1972.
- Sánchez C. Prevención secundaria de la hipoacusia infantil: Screening auditivo neonatal. *An Esp Pediatr* 1997; (Libro de actas 1):91-94.
- Downs MP, Sterritt GM. Identification audiometry for neonates: a preliminary report. *Journal of Audiology Research* 1964; **4**:69-80.
- McCormick B, Wood SA, Cope Y, Spavens FM. Analysis of records from an open-access audiology service. *British Journal of Audiology* 1984; **18**:127-132.
- Hyde ML, Malizia K, Riko K, Alberti P. Audiometric stimulation error with the ABR in high-risk infants. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991; **111**:212-219.
- Kramer SJ, Vertes DR, Condon M. Auditory brainstem responses and clinical follow-up of high-risk infants. *Pediatrics* 1989; **93**:385-392.
- Galambos R, Wilson MJ, Silva PD. Identifying hearing loss in the intensive care nursery: a 20 year summary. *J Am Acad Audiol* 1994; **7**:51-162.
- Davis A. Performance of neonatal and infant hearing screens: sensitivity and specificity. EDC NHS 1998; 40-50.
- Jacobson JT, Jacobson CA, Spahr RC. Automated and conventional ABR screening techniques in high-risk infants. *Am J Audiol* 1990; **1**:187-195.
- Oudelsluis-Murphy AM, Straaten HLM, Bholasingh R, Zanten GA. Neonatal hearing screening. *Eur J Pediatr* 1996; **155**:429-435.
- Herman BS, Thornton AR, Joseph JM. Automated infant hearing screening using the ABR: development and validation. *Am J Audiol* 1995; **4**:6-14.
- Mason JA, Herman KR. Universal infant hearing screening by automated auditory brain stem response measurement. *Pediatrics* 1998; **101**:221-228.
- Johnson MJ, Maxon AB, White DR, Vohr BR. Operating a hospital-based universal newborn hearing screening program using transient evoked otoacoustic emissions. *Sem Hear* 1993; **14**:46-56.
- Kemp MD. The use of transient evoked otoacoustic emissions in neonatal hearing screening programs. *Sem Hear* 1993; **14**:30-45.
- Wesses Universal Neonatal Hearing Screening Trial Group. Controlled trial of universal neonatal screening for early identification of permanent childhood hearing impairment. *Lancet* 1998; **352** (1926):1957-1964.
- Watkin PM. Neonatal otoacoustic emission screening and the identification of deafness. *Arch Dis Child* 1996; **74**:F1-25.
- Healthy People 2000. US Department of Health and Human Services, Public Health Service. DHHS Publication No. (PHS) 91-50213. US Government Printing Office, Washington DC 20402, 1990.
- NH Consensus Statement. Early identification of Hearing Impairment Infants and Young Children. March 1-3, 1-24, 1993.
- Vohr BR, Carty LM, Moor PE, Letourneau K. The Rhode Island hearing assessment program: Experience with statewide hearing screening (1993-1996). *J Pediatrics* 1998; **133**:353-357.
- White KR, Vohr BR, Behrens TR. Universal newborn hearing screening using transient evoked otoacoustic emissions: results of the Rhode Island Hearing Assessment Project. *Sem Hear* 1993; **14**:18-29.
- White KR, Vohr BR, Maxon AB, Behrens T, McPherson MG, Mauk GW. S all newborns for hearing loss using transient evoked otoacoustic emissions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; **29**:203-212.
- Windmill IM. Universal screening of infants for hearing loss: further justification. *J Pediatr* 1998; **133**:318-319.
- Bess FH, Paradise JL. Universal screening for infant hearing: not simple, not risk-free, not necessarily beneficial, and not presently justified. *Pediatrics* 1994; **98**:330-334.
- White KR, Maxon AB. Universal screening for infant hearing impairment: simple, beneficial and presently justified. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; **32**:201-211.
- Stein LK. Factors influencing the efficacy of universal newborn hearing screening. En: *Hearing loss in children. Pediatrics Clinics North America* 1999; **46**:95-105.
- Parving A. Congenital hearing disability epidemiology and identification: a comparison between two health authority districts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993; **27**:29-46.
- Elssmann SF, Matkin ND, Sabo MP. Early identification of congenital sensorineural hearing impairment. *Hear J* 1987; **40**:13-17.
- Mauk GW, White KR, Mortensen LB, Behrens TR. The effectiveness of screening programs based on high-risk characteristics in early intervention of hearing impairment. *Ear Hear* 1991; **12**:312-319.
- Epstein S, Reilly JS. Sensorineural hearing loss. *Pediatr Clin North Am* 1989; **36**:1501-1519.
- Stein L, Clark S, Kraus N. The hearing-impaired infant: patterns of identification and habilitation. *Ear Hear* 1983; **4**:223-236.

Implicaciones clínicas de las resistencias a los antirretrovíricos

R. Najera Morrondo

14 En el tratamiento de la infección por VIH/SIDA debemos tener en cuenta la existencia de mutaciones naturales de resistencia en pacientes no sometidos a tratamiento antirretrovírico, como consecuencia de la variabilidad del virus y sus polimorfismos.

RESISTENCIAS NATURALES

Como demostramos en relación con ddC, d4T, piridinonas y nevirapina¹, esta resistencia se detectó en una época en la que estos fármacos no se habían introducido en nuestro país ni en ensayos clínicos, lo que indica que eran resistencias naturales o primarias.

Mohri et al² habían demostrado su existencia frente a ZDV, pero al proceder los pacientes de un medio donde se había usado este fármaco de forma profusa, podrían ser resistencias transmitidas, como habían descrito Erice et al³.

TRANSMISIÓN DE CEPAS RESISTENTES

15 Por tanto, hay que tener en cuenta también la transmisión de cepas resistentes, documentada en numerosas publicaciones con respecto a ZDV y nevirapina en relación con distintas vías de transmisión: heterosexual, homosexual, niño a niño, madre a hijo y uso de drogas por vía parenteral, como recogimos en una reciente revisión.

La transmisión de cepas resistentes ha aumentado en los últimos años, como es lógico, debido al uso cada vez más amplio de los tratamientos antirretrovíricos. Así, Mayers et al⁴ describieron el aumento del porcentaje de cepas resistentes a la ZDV en pacientes en el momento de la seroconversión. En Suiza y EE.UU. en tres cohortes distintas, el porcentaje global de pacientes con cepas que mostraban mutación en posición 215, entre los seroconvertidores analizados fue del 11% al 15%. En 1988-1990 fue del 3% incrementándose hasta el 8% en 1992 y al 19% en 1993-1994 en pacientes que no habían recibido tratamiento.

En España, Vilahermosa et al⁵ encuentran un 14,2% en pacientes sin tratamiento y un 72,6% en pacientes tratados, siendo las mutaciones correspondientes a zidovudina, lamivudina, zidovudina y lamivudina, zidovudina y zalcitabina y zidovudina y didanosina. Gómez Cano et al⁶ encuentran resistencias en pacientes *naive* en un 13,3% de los pacientes analizados, sin diferencias en los porcentajes entre 1993 y 1997.

En Luxemburgo, Fontaine et al⁷ encuentran un 12% de virus con mutaciones de resistencia en pacientes *naive*, abogando por la realización de pruebas de determinación e resistencias antes de comenzar el tratamiento, con objeto de seleccionar el más eficaz.

En relación con la transmisión perinatal, se han descrito hasta un 29% de resistencias en las madres a término en

aquellas que usaron profilaxis con zidovudina, especialmente en las que recibieron el medicamento antes del embarazo⁸.

MULTIRRESISTENCIAS

Con respecto a las multiresistencias (MR), Kavlick et al⁹ describen la presencia de la mutación Q151M en un 17% de pacientes sometidos a terapia combinada durante largos periodos de tiempo, con mutaciones asociadas en posiciones A62M, V75L, F77L y F116Y. Schmit et al¹⁰ describen en Europa una prevalencia del 3,5% con mutaciones típicas V75F, F77L, F116Y y Q151M, así como la nueva S58G. Fenotípicamente presentaban alta resistencia a ZDV, ddI, ddC, d4T y resistencia parcial a 3TC. Mostraban progresión rápida, bajos CD4 y VIH avanzado. De Jong et al¹¹ describen un 3% de 32 pacientes con MR, mostrando mutaciones T215Y y N67-E/S y una inserción de dos aminoácidos entre los codones 68 y 69. Fenotípicamente mostraban alta resistencia a ZDV, 3TC y d4T y moderada a ddI y ddC (en dos pacientes).

Muy recientemente Loveday et al¹² describen los primeros resultados de su programa de genotipado de transcriptasa inversa y proteasa en el Reino Unido, para seleccionar la terapia antirretrovírica óptima. En él observan una alta prevalencia de las mutaciones asociadas con multiresistencia descritas por Kemp y Bloor¹³ en posiciones R211K, L214F y M184V con respecto a resistencia de alto nivel a zidovudina y lamivudina. Así, en pacientes tratados (sometidos al menos 6 meses a terapia con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa y 3 meses de inhibidores de proteasa, anterior a otro régimen terapéutico) encuentran un 40% de pacientes con las tres mutaciones y, sin embargo, una proporción muy baja de presencia del complejo Q151M de MR, lo que está de acuerdo con las tasas del 1,4% descritas previamente en Europa (España, Holanda, Suiza y Francia) por Van Vaerenbergh et al¹⁴.

Sin embargo, en Suecia, Leoncini et al¹⁵ encuentran una tasa baja de presencia de mutaciones R211K y L214F, lo que indica la necesidad de estudios más amplios y en distintas zonas geográficas, abogando por la realización de estudios de investigación de la prevalencia de mutaciones de resistencia en distintas poblaciones.

Nosotros en España¹⁶ hemos encontrado también una tasa alta (22%) de multiresistencias asociadas a la presencia de mutaciones en posiciones 184, 211 y 214 en pacientes multitratados. En un estudio, en 8 pacientes con mutación de resistencia en posición 184, se detectó la asociación con 211 y 214 en 6 de ellos (75%). Independientemente de la 184, la presencia de mutación en posición 211 ó 214 fue del 57% en pacientes *naive* y próxima al 100% en pacientes multitratados. La combinación de las dos mutaciones fue del 43% en los pacientes *naive* y del 50% en los multitratados.

TRANSMISIÓN DE CEPAS MULTIRRESISTENTES

Recientemente, Hetch et al¹⁰⁰ describen la transmisión sexual de una variante resistente a múltiples inhibidores de la transcriptasa inversa y de la proteasa: zidovudina, lamivudina, saquinavir, ritonavir, indinavir y nelfinavir. Esto refleja, como hemos comentado, el uso cada vez mayor de diferentes antirretrovíricos y más recientemente la existencia de pacientes muy tratados en la era de la terapia antirretrovírica de alta eficacia (TAAE).

El contagio se produjo a través de un único contacto de penetración anal sin protección. De ahí, la posibilidad de que las mutaciones relacionadas con la resistencia puedan comprometer la adaptación biológica (*viral fitness*) y por tanto prevenir la transmisión puede ser contrarrestada por la capacidad de mutaciones compensatorias para restaurar la capacidad de replicación de los virus resistentes. Este caso, por tanto, como comentan Cohen y Fauci¹⁰¹ no debe ser visto como una anécdota esotérica, sino como una llamada de atención sobre múltiples frentes en la batalla contra el VIH.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que la transmisión se realiza aun en pacientes sometidos a TAAE¹⁰² por lo que esos pacientes con viremia plasmática indetectable y en los que el virus no pudo ser detectado ni en plasma ni en fluido seminal pueden ser capaces de transmitir el virus si no aplican las medidas preventivas de sexo seguro. En los siete pacientes a que hace referencia el trabajo, se detectó ADN de VIH-1 en células tanto de sangre periférica como del semen. En dos de ellos, las células seminales contenían provirus con capacidad de replicación, inducibles para la producción de virus con características fenotípicas típicas de las cepas de VIH-1 transmitidas por vía sexual (uso del correceptor CCR-5, macrofago-tropicas o de tropismo dual), según revisan Haase y Schacker (1998)¹⁰³.

DETECCIÓN DE MEZCLAS CON VARIANTES RESISTENTES MINORITARIAS Y SU SELECCIÓN

Las cepas resistentes pueden detectarse como poblaciones minoritarias, para lo cual es importante el uso de la tecnología adecuada que permita la detección de mezclas de variantes salvajes (*wild type*) y resistentes y que hemos estudiado recientemente mediante secuenciación automática y LiPA, aportando un sistema de evaluación y representación de claridad, para ser evaluado con facilidad por el médico clínico y le ayude a tomar decisiones en la elección terapéutica.

Condra et al¹⁰⁴ ya describieron el significado clínico de variantes de resistencia, aun cuando representaran menos del 1 por 1.000 en la población global del paciente.

De Jong et al¹⁰⁵ describieron en relación con la mutación en posición 181, asociada con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITNN) la facilidad y rapidez con que una mutación natural (cisteína en vez de tirosina), observada en un paciente como población minoritaria se seleccionó rápidamente, en dos semanas, al someterlo a tratamiento con nevirapina, convirtiéndose en la subpoblación predominante.

Recientemente nosotros hemos observado la rapidez de selección de mutaciones en posición 103, de resistencia a ITNN, a veces pudiendo detectar poblaciones minoritarias resistentes pretratamiento, cambiando de AAA (lisi-

na) a AAC o AAT (asparagina) en pocas semanas¹⁰⁶ y de la misma forma lo hemos observado en la evolución de los pacientes con respecto a mutantes de resistencia frente a inhibidores de proteasa¹⁰⁷.

ADHERENCIA

Favoreciendo la selección más o menos rápida de poblaciones víricas resistentes, encontramos el fenómeno psicológico-social de la mala adherencia terapéutica de los pacientes, favorecido por la complejidad de los tratamientos y el gran número de medicamentos a tomar (10 a 20 pildoras por día y algunas veces hasta 40). Eldred et al¹⁰⁸ publican que sólo un 60% de los pacientes toma más del 80% de los antirretrovíricos que se prescriben en una semana.

Por otra parte, Van Roon et al¹⁰⁹ describen una discontinuación del tratamiento inicial de la terapia antirretrovírica de alta eficacia, de un 25% pacientes/año y una asociación entre cifras más bajas de linfocitos CD4+ y discontinuación de la terapia. Esto podría explicarse dado que una cifra baja de CD4+ es un indicador de progresión, resultado de múltiples ciclos de replicación vírica y, por tanto, pueda dar lugar a la selección de cepas resistentes, condicionando una terapia inicial menos eficaz y mayor intolerancia a la terapia.

La mala adherencia se ha analizado como un factor importante asociado con el mal progreso del paciente, pero según los resultados comentados anteriormente podría ser una consecuencia de la baja eficacia o ineficacia del tratamiento y, por tanto, de la falta de sensación de mejora del paciente, como consecuencia de las resistencias y la intolerancia medicamentosa, más que un factor favorecedor de su selección.

En la 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, celebrada recientemente en Chicago, se ha descrito lo que pudiera considerarse como una hereja. Lori et al¹¹⁰ aportan los primeros resultados de la interrupción del tratamiento antirretrovíricos en 3 pacientes con viremia estable (10⁴-10⁵), tratados con TAAE conteniendo hidroxiurea, según el siguiente esquema: 3 semanas de tratamiento, 1 semana de interrupción, 2 ciclos de tres meses de tratamiento seguidos de interrupciones e iniciación tan pronto como se produce el rebote (5.000 copias). La viremia se hizo indetectable (menor de 400 copias) después de cada iniciación de la terapia y los intervalos libres de rebote se fueron extendiendo, desde 7 días a 14 y luego hasta 37, durante las tres interrupciones. Estos datos indican que las interrupciones seriadas del tratamiento pueden prolongar el rebote vírico en el hombre. Por otra parte, experimentos similares en macacos rhesus con virus de la inmunodeficiencia del simio (VIS) permitieron controlar la replicación vírica en ausencia de terapia.

En otro paciente¹¹¹, cuyo tratamiento (hidroxiurea, ddI e indinavir) comenzó muy precozmente, antes de la seroconversión total y con 80.000 copias de carga vírica, se produjo un rebote al suprimir el tratamiento, pero en una segunda interrupción no se produjo rebote ni durante 551 días a la discontinuación permanente, tras 176 días de tratamiento. Se observó, además, una normalización del cociente CD4/CD8. No se detectaron anticuerpos neutralizantes, pero sí una fuerte respuesta en linfocitos citotóxicos CD8, durante los dos años de seguimiento. No se consiguió erradicar el virus; sin embargo, en momentos tan precoces de inicio de tratamiento, la inmunidad ce-

lular, al parecer, fue capaz de controlar el virus después de la discontinuación del tratamiento.

PAUTAS TERAPÉUTICAS ÓPTIMAS

Por otra parte, hay que tener en cuenta que no siempre se usa una pauta terapéutica correcta. Así, en una encuesta reciente de Bartlett et al¹⁷ se indica que un 25% de los pacientes que comienzan tratamiento antirretrovírico eran asignados a pautas terapéuticas no consideradas como óptimas, por las pautas de consenso.

ESTUDIOS DE RESISTENCIAS EN POBLACIONES Y EN EL PACIENTE

Todo lo anteriormente expuesto indica que las resistencias son un fenómeno natural de magnitud importante y creciente, al menos en algunas poblaciones muy tratadas, que la transmisión de cepas resistentes y multirresistentes es también importante no sólo desde el punto de vista individual sino desde el de la salud pública, ya que su frecuencia se describe cada vez con mayor profusión. Por otra parte conviene tener en cuenta la existencia de mezclas de variantes salvajes y resistentes, las cuales por la presión selectiva de ciertos fármacos pueden dominar con rapidez la población global.

Recientemente Durant et al¹⁸ aportan los primeros resultados del estudio VIRADAPT en el cual se ofreció a pacientes con fallo terapéutico y una carga vírica superior a 10.000 copias un tratamiento previo de al menos 6 meses con análogos de nucleosidos y 3 meses con inhibidores de proteasa. Se establecieron 2 brazos, en uno de los cuales el tratamiento se modificó acorde con los resultados de las pruebas de determinación de resistencias y el otro según las recomendaciones establecidas. A los seis meses se comprobó que los guiados por las resistencias tenían un 39,1% de cargas víricas indetectables, mientras en el otro

brazo la proporción era sólo del 9,5%. Estos datos aportan evidencia para recomendar la realización de pruebas de resistencias a los antirretrovíricos a los pacientes antes de comenzar el tratamiento, así como a los tratados, antes de seleccionar el tratamiento, para asegurar la mayor eficacia, tanto de la terapia inicial como de las siguientes combinaciones terapéuticas. Por otra parte, debería aplicarse a los otros casos en que pueden ser de utilidad: estudios epidemiológicos de incidencia y/o prevalencia, terapia en embarazadas para control de la transmisión vertical, profilaxis post-exposición (aun cuando en este caso, por la urgencia, debe instaurarse el tratamiento que parezca más adecuado, y posteriormente modificarlo, de acuerdo con el resistograma).

Existen en este momento varios estudios en marcha, algunos citados en esta revisión¹⁹ y otros como el Ensayo NARVAL (ANRS 088, 1999)²⁰, en desarrollo en Francia, y algunos otros, para una validación más precisa de la aplicación de las técnicas de medida de resistencias a la decisión terapéutica.

Hoy día el problema de las resistencias se transforma, pues, en un problema de salud pública, según comentan Wainberg y Friedland²¹, indicando que la identificación de la resistencia al VIH en pacientes no tratados previamente tiene un gran significado clínico y de salud pública, especialmente si los antirretrovíricos existentes son ineficaces frente a las cepas resistentes, presentes en la infección primaria.

Así, como comentan Friedman et al²², "los médicos tienen la obligación de conocer la presencia de cepas resistentes en sus pacientes y la magnitud de su transmisión a otros". Para ello, es necesario disponer de perfiles de resistencia en la población e individualmente en el seguimiento del paciente de forma sistemática. Todas estas pruebas de determinación de resistencias deberán, además de constituir herramientas para el conocimiento del problema, convertirse en un imperativo ético de tipo práctico. En este sentido es conveniente recordar como dice Mayers²³, que el costo de las pruebas de resistencia es menor que el de un mes de terapia antirretrovírica combinada.

BIBLIOGRAFÍA

- Nájera J, Richman DD, Olivares I, et al. Natural occurrence of drug resistance mutations in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 isolates. *AIDS Res Hum Retrov* 1994; 10:1479-1488.
- Nájera J, Hohgún A, Quiñones-Mateu ME, et al. *pol* Gene quasi-species of human immunodeficiency virus: mutations associated with drug resistance in virus from patients undergoing no drug therapy. *J Virol* 1995; 69:23-31.
- Mohri H, Singh MK, Chung WT, et al. Quantitation of zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 in the blood of treated and untreated patients. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90:25-29.
- Ericc A, Mayers DL, Strike DG, et al. Brief Report: Primary infection with zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1. *New Engl J Med* 1993; 328:1163-1165.
- Nájera J. Resistencias a los antirretrovíricos de uso clínico. *Publ Of SEISIDA* 1997; 8:57-62.
- Mayers DL, Yerly S, Perrin L, et al. Prevalence and clinical impact of seroconversion with AZT-resistant HIV-1 between 1988 and 1994. 2nd National Conference on Human Retrovirus. Abstract 385. 1995. Washington.
- Villaheermsosa ML, Contreras G, Pérez-Álvarez L, et al. Evaluation of mixtures of wild-type HIV-1 and HIV-1 with resistance point mutations against reverse transcriptase inhibitors. *Antiviral Therapy* 1998; 3:221-227.
- Gómez Cano M, Rubio A, Puig T, et al. Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues in antiretroviral-naïve and antiretroviral-experienced HIV-infected patients in Spain. *AIDS* 1998; 12:1015-1020.
- Fontaine E, Lambert Ch, Servais J, et al. Fast genotyping detection of drug resistance mutations in the HIV-1 reverse transcriptase gene of treatment-naïve patients. *J Hum Virol* 1998; 1:451-456.
- Mayers D. Drug resistant HIV-1. The virus strikes back. *JAMA* 1998; 279:2000-2002.
- Kavlick MF, Wyvill K, Yarocan R, et al. Emergence of multi-deoxynucleoside-resistant human immunodeficiency virus type 1 variants, viral sequence variation, and disease progression in patients receiving antiretroviral chemotherapy. *J Inf Dis* 1998; 177:1506-1513.
- Schmit JC, Van Laethem K, Ruiz I, et al. Multiple didoxynucleoside analogues-resistant (MddNR) HIV-1 strains isolated from patients from different European countries. *AIDS* 1998; 12:2005-2015.
- De Jong JJ, Goudsmit J, Lukashov VV, et al. Insertion of two amino acids combined with changes in reverse transcriptase containing tyrosine 215 of HIV-1 resistant to multiple nucleoside analogs. *AIDS* 1999; 13:75-80.
- Lovvday C, Devereux H, Hockett L, et al. High prevalence of multiple drug resistance mutations in a UK HIV/AIDS patient population. *AIDS* 1999; 13:627-628.
- Kemp S, Floor S. Two distinct mutational pathways in HIV-1 RT confer zidovudine/lamivudine dual resistance. International Workshop on HIV Drug Resistance, treatment strategies and eradication. St. Petersburg, Florida, June 1997. (Abstract 11).
- Van Vaeck B, Singh K, Van Laethem K, Albert J, et al. Prevalence of multiple nucleoside drug resistance (Q151M) among European



Atención Socio-Sanitaria, un reto para envejecer con calidad

1. Terminamos el siglo XX con la convicción de haber conquistado altas cotas de bienestar personal y social en la mayoría de los colectivos que conforman nuestra sociedad. Sirva como ejemplo el de los niños. Incluso podemos afirmar que este siglo XX ha sido un siglo generoso y justo con la infancia.

Quando comenzó el siglo XX la mayoría de los niños y niñas no disponían de las mismas oportunidades para estudiar, trabajar, viajar y crecer con autonomía. Sabemos que muchos eran empleados como mano de obra barata en los campos y en la industria desde muy temprana edad. La mayoría sufría imposiciones que no les permitía decidir dónde y con quién vivir. Pero termina el siglo XX y disponemos de una legislación que ampara a la infancia, leyes que defienden al menor, recursos sociales que posibilitan su desarrollo y hay una conciencia generalizada que invertir en ellos y en ellas es construir un futuro de bienestar.

2. Sin embargo, ganada esa batalla ha surgido otra. Hoy nos encontramos con otro colectivo que demanda nuestra atención. Nos referimos a las personas dependientes. Muchas de ellas están en esa franja de edad que a partir de los 65 años llamamos personas mayores. Es verdad que envejecemos con más salud, con más recursos, con más autonomía pero ser mayor al final del siglo XX supone envejecer en una sociedad de cambios acelerados, inesperados y globales, algunos de los cuales afectan directamente al sujeto mayor y al modelo en el que él pensó que iba a envejecer.

En primer lugar destaca el aumento cuantitativo de las personas mayores de 65 años y dentro de este sector el relativo a los mayores de 80, que componen el envejecimiento del envejecimiento. Es como si se hubiera socializado el ser mayor. La vejez ya no es patrimonio de unos pocos. Muchos, cada vez más, alcanzan edades muy avanzadas. Hemos pasado de una sociedad en la que había muchos nacimientos y muchos fallecimientos, a una sociedad donde hay pocos nacimientos y pocos fallecimientos.

Llama la atención, asimismo, el alto porcentaje de mujeres en relación a los varones mayores. La gran mayoría de estas mujeres ha realizado su proyecto vital en el ámbito familiar y han cumplido un secular papel social de "cuidadoras" de padres, suegros, maridos e hijos. Han llegado a edades avanzadas con pocos recursos económicos y carentes de redes sociales. Se han realizado en el ámbito privado y ellas que han sido el apoyo natural de muchos durante largos periodos de su vida se encuentran ahora que sus hijos están lejos y no pueden apoyarse en ellos.

Hay otro rasgo significativo de las personas mayores que se puede resumir en su deseo de "envejecer en casa", en su propia casa, continuando con la dinámica cotidiana que han desarrollado en los últimos años.

Este envejecer de nuestra sociedad lento, masivo y silencioso ha generado un sector que emerge con fuerza: son los que viven una situación de dependencia. La dependencia es el "estado en el que se encuentran personas que por razones ligadas a la falta o pérdida de autonomía física, psíquica o intelectual, tienen necesidad de asistencia y/o ayuda importantes para realizar actividades de la vida diaria".

No es el momento de hacer aquí un estudio con datos precisos. Baste resultar que el IMSERSO estima que la población dependiente en España se acerca a los dos millones de personas. La gran mayoría de ellas se encuentra en el colectivo de mayores de 65 años, y se concentra más en los mayores de 80, fundamentalmente mujeres. - 71

72 - La dependencia ha tenido en la familia su soporte natural y dentro de ella la atención tenía género y número. Género femenino y número singular. Cuidaba la mujer. Pero el futuro ya no es tan claro. La mujer incorporada al mundo laboral ya no puede ofrecer su

tiempo y su disponibilidad sin límites para hacerse cargo de la dependencia. La respuesta está ahora en las Administraciones Públicas. Es el reto de este cambio de siglo: coordinar los recursos sociales y sanitarios para que la dependencia, que puede durar muchos años, sea compatible con una calidad de vida. Es un derecho.

No olvidemos que las personas mayores que hoy son dependientes nacieron a principios de siglo. De niños no tuvieron derechos, no es justo que de mayores tampoco los tengan. Estos planteamientos generales manifiestan la dimensión interdisciplinar de la atención

al mayor dependiente. Personal sanitario, psicólogos, trabajadores sociales, juristas, todos tienen lugar en el campo socio-sanitario.

Trabajando con una visión global e interactuando entre profesionales nos acercaremos cada día más a la frase de Kant: "A medida que avanza la edad lo bello debe dejar su puesto a lo sublime."

Gonzalo Berzosa

*Director del Instituto de Gerontología
y Servicios Sociales*

Desgastarse en definir

1- La Fisioterapia como arte y ciencia de la salud, tal y como hoy día se le conoce, es una profesión relativamente joven, que intenta afianzar su posición dentro del ámbito multidisciplinar en el que ejerce sus diversas actividades. El avance experimentado en sus últimos 15 años es significativo, siendo considerada actualmente, y así lo recoge en su definición la Confederación Mundial para la Fisioterapia (WCPT), como «uno de los pilares básicos de la terapéutica, de los que dispone la medicina para curar, prevenir y readaptar a los pacientes, junto con la farmacología, la cirugía y la psicoterapia».

2- Ya pertenece al pasado su concepto y significado etimológico y superado su actuación basada en el conocimiento básico ordinario, por una progresiva incorporación y mayor aplicación del conocimiento y métodos científicos. Éstos y otros cambios experimentados por la Fisioterapia han hecho de la misma una disciplina independiente y como consecuencia más inmediata surge la necesidad de definir los conceptos básicos que la configuren y delimiten del resto de profesiones y ciencias afines.

Sobre estas ideas, me consta, dirigen su esfuerzo distintos grupos desde hace unos pocos años en varias escuelas universitarias de Fisioterapia.

3- Argumentan la necesidad de delimitar la Fisioterapia como requisito imprescindible para su crecimiento. Trabajan en los campos de la experiencia clínica, investigación básica y clínica, evidencias científicas. Intentan establecer estrategias definidas que faciliten la investigación de la Fisioterapia en todas sus vertientes. Modifican aquellos elementos conceptuales que pueden suponer un límite en su evolución. Justifican la necesidad del diagnóstico de Fisioterapia, etc. Pretenden, en definitiva, adaptar la Fisioterapia a las necesidades que la sociedad actual le demanda, mejorando la cualificación de los fisioterapeutas.

4- Dos circunstancias, entre otras muchas, acompañan y lastran estas líneas de trabajo: por una parte, la dispersión de los distintos grupos, y por otra, la escasa información que sobre estos temas llega a la mayoría de los profesionales. Ambas tienen fáciles vías de solución mediante el fomento de jornadas, conferencias de consenso y todo tipo de actividad que sirva de punto de encuentro y foro de discusión donde aunar esfuerzos y criterios, difundiendo sus resultados en los distintos medios de comunicación con los que afortunadamente ya dispone la Fisioterapia española. Ésta sí es una buena causa para los fisioterapeutas donde quemar energías y desgastarse.

Juan José Massó Ávila

*Epidemias, histeria colectiva
y desinformación*

- 1- Los médicos y otros profesionales de la salud pública somos requeridos con frecuencia para atender trastornos de la salud en individuos o grupos en los que es difícil establecer un cuadro mórbido definido. Dejando los casos individuales al margen, hay situaciones particulares en las que un colectivo dado o bien la agregación de una serie de sujetos conforman un cuadro semejante al de un brote epidémico pero sin agente causal plausible (o por completo ausente) y con una expresión clínica imprecisa. El ejemplo reciente más aireado es el ocurrido con la ingesta de *Coca-Cola* en Bélgica. El 8 de junio de 1999 unos 30 niños de una escuela desarrollaron un cuadro leve de náuseas, cefalea, astenia, palpitaciones y malestar abdominal después de haber bebido *Coca-Cola* en lata. Dieciocho niños fueron ingresados para observación en un hospital. Durante los días siguientes varios niños más del mismo y otros colegios fueron ingresados. El 9 de junio la firma *Coca-Cola* retira el producto incriminado. Durante los días siguientes más episodios ligados al consumo de distintos refrescos de la compañía *Coca-Cola* fueron asociados a cuadros semejantes. Cientos de personas contactaron con el Centro Toxicológico de Bélgica y más casos del supuesto envenenamiento se denunciaron desde el norte de Francia. Todos los casos fueron autolimitados. Ni la exploración física ni las pruebas de laboratorio detectaron alteración alguna en los sujetos. La mención de un caso de hemólisis intravascular se realizó ante una cifra de hemoglobina levemente elevada (posiblemente en muestra artefactada pero presencia reciente de otro escándalo con dioxina). La venta de *Coca-Cola* fue prohibida cautelarmente. El asunto fue ampliamente recogido y difundido por los medios de comunicación.

Estas situaciones, en las que un trastorno inespecífico y colectivo no tiene vinculación con hallazgos objetivos o bien no puede explicarse biológicamente, pueden considerarse un caso particular de "histeria colectiva", "*mass sociogenic illness*" o "*mass psychogenic illness*" en la literatura médica en inglés. Es necesario diferenciarlas de los episodios de afectación ficticia o de los ataques de pánico que son materia de atención psiquiátrica específica. Este caso particular de histeria colectiva se describe con frecuencia en ámbitos laborales y escolares. En dichos episodios característicamente unas personas presentan las molestias y otras suelen ser las que expresan la preocupación. La epidemia de histerismo colectivo puede definirse como una constelación de síntomas sugestivos de una enfermedad orgánica pero sin una causa identificable que ocurre entre dos o más personas que comparten creencias relacionadas con dichos síntomas. Estos brotes de histeria colectiva o intoxicación inexistente suelen compartir las siguientes características:

a) la enfermedad o el trastorno afecta fundamentalmente pero no sólo a adolescentes o preadolescentes; b) la preponderancia del trastorno se encuentra entre las mujeres; c) hay una especie de "transmisión" a través de medios audiovisuales; d) la enfermedad no aparece en todas las personas del mismo grupo que comparten el ambiente en que se produce la enfermedad; e) pueden existir pruebas de estrés físico o mental entre aquellas personas que se quejan de la enfermedad; f) hay una morbilidad benigna o ausencia de evidencia desde un punto de vista clínico o de laboratorio de la existencia de una enfermedad; g) suelen ocurrir entre los afectados crisis de hiperventilación o síncope que hacen más abigarrado el cuadro; h) hay rebrotes de la enfermedad en el ámbito del caso incidente original, e i) suelen tener una rápida diseminación y una rápida resolución.

Son fenómenos que ocurren con cierta frecuencia pero que con dificultad aparecen reflejados en los propios medios científicos. Aún así en la última década podemos encontrar publicados varios ejemplos con las características previamente descritas de brote histérico desencadenados por olores a gasolina o a gas en colegios o el comentado por ingesta de Coca-Cola. La diseminación de enfermedades "modernas" como alergias a alimentos con pruebas alérgicas negativas puede que respondan a este perfil epidémico histérico. Con frecuencia se responsabiliza a las autoridades políticas, dirigentes o directivos del lugar de los hechos, escuela, industria, etc., del desencadenamiento de la situación, sin que por otro lado, se exijan medidas técnicas sanitarias pertinentes. La histeria colectiva tiene con frecuencia, o se ve iniciada, por un desencadenante o estresor. Dicho estresor puede ser un hecho puntual, o bien puede ser la existencia de un malestar social encriptado o cualquier otro tipo de situación insatisfactoria o dis-satisfactoria en el grupo que genere y de pábulo para diseminar los rumores.

Ahora bien, las epidemias o intoxicaciones verdaderas pueden tener un comportamiento inusual y manifestarse con un espectro de características extraño. Por lo tanto, incluso si un episodio reúne los criterios de histeria colectiva, debe estudiarse técnicamente a fondo y descartarse las posibles enfermedades clínicas reales. De la misma manera y con el mismo rigor, en aquellas situaciones donde se detecte un determinado agente ambiental, químico, físico o biológico no debe automáticamente asumirse que esa sea la causa. No hay un criterio aislado que pueda considerarse patognomónico de histeria colectiva y deben verificarse siempre todas aquellas variables ambientales, sociales, psicológicas, clínicas o bien epidemiológicas de interés.

Las recomendaciones para afrontar y tratar las crisis o brotes de histeria colectiva suelen ser contradictorias. Cuando el brote se disemina de manera rápida algunos autores han señalado que anunciar y advertir que el episodio es puramente psicogénico puede con frecuencia resolverlo, aunque el brote puede volver a recurrir o permanecer durante días. Una lenta investigación de la situación puede dar lugar a que se posponga y dilate mucho el final del brote y generar preocupación sobre la salud de los afectados, que puede extenderse, no solamente a la familia, sino a los

responsables sociales y políticos. Una respuesta rápida y una conducta clara por parte de las autoridades políticas advirtiendo de que la situación se está investigando convenientemente ayuda a mitigar la preocupación y el desasosiego. La experiencia indica que una investigación inicial rápida, seguida por el anuncio de que no hay peligro inminente debe ser el primer paso mientras prosigue una concienzuda evaluación de la situación. Paralelamente se debe facilitar información sobre el estudio y tenerla dispuesta de forma libre y accesible mientras el estudio se desarrolla, intentando escuchar y responder a las preguntas individuales que se realicen.

- 96-
97-
103-
En el caso mencionado el gobierno belga no aclaró la situación y la firma Coca-Cola retiró el producto y asumió la culpa. ¿Por qué si no se encontró asociación causal?, ¿más cómodo?, paradójicamente ¿menos costoso? Los recovecos de la política y del comercio son inescrutables y tienen influencia sobre el estado de salud de las poblaciones. Desde la medicina esas claves de relación se nos escapan y dejamos para alguien más experto su análisis.

AGUSTÍN GÓMEZ DE LA CÁMARA*, BENOIT NEMERY**

* *Unidad de Investigación. Hospital Doce de Octubre.
Área II Insalud. Madrid*

** *K. U. Leuven Laboratorium voor Pneumologie-Belgium*

BIBLIOGRAFÍA

1. Nemery B, Fischler B, Boogaerts M, Lison D. Dioxins, Coca-Cola, and mass sociogenic illness in Belgium. *Lancet*. 1999; 354 (9172): 77.
2. Philen RM, Killbourne EM, McKinley TW, Parrish RG. Mass sociogenic illness by proxy: parentally reported epidemic in an elementary school. *Lancet*. 1989; 2 (8676): 1572-6.
3. Jones TF, Craig AS, Hoy D, Gunter EW, Ashley DL, Barr DB, et al. Mass psychogenic illness attributed to toxic exposure at a high school. *N Engl J Med* 2000; 342 (2): 96-100.
4. Desenclos JC, Gardner H, Horan M. Mass sociogenic illness in a youth center. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1992; 40 (3): 201-8.



LA INNOVACION EN CIRUGIA

- 1 - *Cuántas aportaciones, técnicas, protocolos o procedimientos incuestionables en algún tiempo, posteriormente han caído en desuso, a veces por su inadaptación desde el punto de vista fisiopatológico o por basarse en postulados erróneos. Cuántos se han abandonado al emerger nuevas técnicas o procedimientos, mas de acuerdo con una solución racional de un problema soportado en una base fisiopatológica contrastada. Muchos procedimientos defendidos con vehemencia y a veces con poco acierto por aquellos que han considerado como más adecuado a mantener un status o perfil profesional que la solución de un problema concreto, esencial y primordial como es el intentar sanar a nuestro congenero enfermo. La actitud del cirujano, debe de ser fundamentalmente crítica, que sepa considerar las posiciones y si es posible que sepa abandonar posicionamientos profesionales. De la misma forma que el cirujano, como profesional de la medicina debe de estar abierto a todo tipo de reconversión profesional adecuándose a los nuevos conceptos, metodologías y tecnologías sabiendo readaptarse a las nuevas situaciones. El inmovilismo sólo puede desarrollar situaciones que valoradas desde una forma objetiva pueda considerarse de patéticas, sin embargo es preciso recalcar el peligro que supone el seguimiento a ultranza sin una meditación científica de "modas" o tendencias que soportadas en un falso afán de primicia o actualización pueden conllevar la aplicación de procedimientos insuficientemente contrastados. Sólo sería justificable este comportamiento en aquellos que soportan su aptitud en serios y controlados protocolos de investigación con un análisis científico y ponderado de los resultados de la aplicación.*
- 2 - *Es un auténtico error, rechazar de entrada las innovaciones tecnológicas, lo mismo que lo es defender a ultranza de forma vehemente las nuevas aportaciones científicas. el espíritu crítico, sosegado y sereno podrá valorar los nuevos procedimientos, extrayendo la aportación más positiva y soslayando aquellos inadecuados o de cuestionable aplicación.*
- 3 - *En medicina, al estar integrada en el mundo de la biología, no hay verdades absolutas, aunque aquellas puedan tener una aplicabilidad generalizada, mas bien existen aportaciones adecuadas en un determinado momento y contexto.*

C. Vaquero

EDITORIAL

**ALGO ESTÁ CAMBIANDO EN
ESTA PROFESIÓN Y NO
PRECISAMENTE PARA BIEN**

75

1 - Recientemente, a un paciente que me fue remitido para su tratamiento se le presentó el Cuestionario de Salud y las Normas Administrativas que rigen en mi clínica, de acuerdo a la *Ley 10/1986*, de 17 de marzo, *Real Decreto 1594/1994*, de 15 de julio. El paciente se negó en rotundo a rellenar dicho cuestionario aduciendo que sólo quería un presupuesto, y hasta que no supiera el coste del tratamiento no facilitaba ningún dato de salud de los solicitados, pues en otras clínicas donde había consultado solamente le habían preguntado por su filiación, y de inmediato el ordenador manejado por personal auxiliar le había facilitado el presupuesto al decir los huecos que quería arreglar.

11 - Inútil resulta explicar a estos individuos, que cada vez proliferan más como caza presupuestos de ofertas del día en clínicas dentales, que inducidos por la propaganda de los medios de comunicación, que por mucha tecnología informática que se encuentren dotadas las *clínicas supermercados*, si el dentista no explora convenientemente la boca, toma registros de modelos y solicita las pruebas complementarias oportunas, es impensable que se puedan confeccionar presupuestos con unos mínimos de calidad que garanticen el éxito del tratamiento para que nos requieren.

El paciente debe saber y sino habrá que enseñarle, que por mínimo que sea el tiempo de permanencia en el sillón nos está ocasionando un gasto y nos cuesta dinero, que de alguna manera los dentistas habremos de compensar, y que no es ni más ni menos que cobrando nuestro trabajo, que en este punto es el más importante del tratamiento y es necesario que sepan que hay un epígrafe de *consulta, diagnóstico, proyecto y presupuesto*, que habrá que pagar, pues requiere tiempo de sillón y de estudio posterior de los datos cotejados del paciente a través de la exploración bucal, registro de modelos, radiografías y otras pruebas complementarias que habremos precisado para confeccionar el presupuesto, y esto habrá de abonarlo.

Cuando un paciente recurre a los servicios de un cardiólogo, digestólogo, u otro profesional de la medicina, da por hecho que los honorarios de este profesional tiene que abonarlos; sin embargo, no sé por qué extraña regla de tres la consulta del dentista parece como si tuviéramos la obligación de regalarla, y habrá que hacerles ver a los pacientes que, llegado el caso, cada uno regala su tiempo, su trabajo y su dinero, así como el de sus colaboradores, «personal auxiliar», a los que uno quiera, pero en ningún momento tiene que ser práctica habitual en nuestras clínicas el no abonar las consultas.

Pero de esta plaga que cada vez se va extendiendo más, los únicos culpables y responsables somos los propios dentistas que estamos consintiendo que cada vez proliferen más los anuncios de clínicas donde, como señuelo para atraer a los clientes, la primera consulta y la confección del presupuesto es gratuita; y por si esto fuera poco, los publicistas han encontrado

en esta profesión el filón de su inspiración y, salvo el boletín de *SEPES*, que se hace eco de esto, nuestras instituciones colegiales y sanitarias dan la llamada por respuesta y no son capaces de orquestar una campaña que mitigue el daño que se nos está ocasionando con tan soeces equiparaciones. ¿Por qué el Consejo de Odontólogos no contrata a estos avispados publicistas, para diseñar campañas que estimulen la demanda de los servicios del dentista por parte de la población, en vez de aguantar semejante humillación?

- 48 -
- 49 - En el año 1972 éramos 4.000 dentistas en todo el territorio nacional; actualmente parece ser que nos encontramos censados 14.000, y dentro de pocos años llegaremos a 20.000; y, sin embargo, la población que demanda nuestros servicios viene a ser la misma que hace 28 años, con una particularidad, y es que a costa de nuestra profesión ha surgido la figura del inversionista que montando clínicas como si de supermercados se tratara, está obteniendo pingües beneficios contratando a jóvenes graduados a los que se les obliga a destajar para conseguir los beneficios económicos programados, sin tener en cuenta la calidad del trabajo.

- 59 - No estaría de más que nos paráramos a pensar sobre éste y otros aspectos de nuestra actividad profesional.

Roberto de Berrazueta
Práctica Privada. Madrid

DIRECTOR

Doctor D. Antonio Colcharro Papiri.

COMITE EDITORIAL

Profesores: D. J. M. Ribera Casado, D. R. Vela Navarrete, D. J. J. Picazo de la Garza, D. J. L. Alvarez Sala Walther, D. García García, D. J. A. Jiménez Cossío, D. M. Luque Otero, D. L. F. Pallardo Sánchez, D. J. Vaquero Crespo, D. J. Sáiz Ruiz, D. J. Pérez Piqueiras.

CONSEJO DE REDACCION

Profesores y Doctores: D. Antonio Aguado Matorras, D. Agustín de la F. Alarcón, D. Pedro Albert Lasiera, D. Francisco Antón Candela, D. José Báguena Gandela, D. Rafael Báguena Gandela, D. José Luis Balbrea Cantero, D. Angel Ballabriga Aguado, D. José Luis García Salorio, D. José Luis Barros Malvar, D. José Beltrán de Heredia, D. Gonzalo Cabanillas Gallás, D. Jesús Caldas Campaño, D. José Cano Ivorra, D. Guillermo Cañellas Sierra, D. José M^a Capdevila Mirabet, D. Carlos Carbonell Antón, D. José Casanovas Carricer, D. Francisco Clement Casado, D. César Chantar Barrio, D. Felipe Cruz Caro, D. Tomás Charo Dupont, D. Hipólito Durán Sacristán, D. Manuel Durán Sacristán, D. Fernando Enriquez de Salamanca, D. Pedro Escartín Martín, D. Manuel Evangelista Benítez, D. Laureano Fernández Cruz, D. Santiago Fernández de Lis, D. Eduardo Fernández Vitoria, D. Diego Figuera Aymench, D. Agustín de la Fuente Perucho, D. Javier García Conde, D. Joaquín García Morán, D. Francisco García Valdecasas, D. Felipe Garrido García, D. Carmelo Gil Turner, D. Francisco Gomar Guarnier, D. Manuel González González, D. Antonio Larrea Gayarre, D. Juan José López Ibor, D. Juan López León, D. Segundo López Vélez, D. Ricardo Lozano Bieza, D. Carlos Mestre Rossi, D. Joaquín Montero Gómez, D. Luis Munuera Martínez, D. Miguel Ángel Naldé Felipe, D. Benjamín Narbona Arnau, D. José Palacios Carvajal, D. José A. Paz Garneiro, D. Cristóbal Pera Blanco-Morales, D. Pablo Peraita Peraita, D. Alberto Portera Sánchez, D. José Luis Puente Domínguez, D. Luis Resel Estévez, D. Manuel Rodríguez Vilariño, D. Emilio Sala Palau, D. Vicente Salvaterra Matéu, D. P. Sánchez García, D. José Luis Santamaría García, D. Guillermo Schöendorf Martín, D. José María Segovia de Arana, D. Antonio Sierra García, D. Antonio Stiges Creus, D. Santiago Tamames Escobar, D. Joaquín Tornós Solano, D. Benito Vilar-Sancho Altet, D. Francisco Viñardell Viñas, D. José A. Usanzaga Beguinistáin, D. Manuel Zarapico Romero.

© 2000 Editores Médicos, S. A. Derechos reservados.

Las opiniones editoriales o científicas que se emitan con firma comprometen exclusivamente la responsabilidad de su autor. Circulación en España: 20.000 ejemplares. Controlado por la O. J. D. Suscripción anual: para España, 10.000 pesetas; exterior: 10.000 pesetas más gastos de envío.

Los artículos que aparecen sin autor han sido elaborados por la Redacción de Tiempos Médicos.

Imprime: Lerner Printing Internacional, S. A.
Francisco Gervás, 8. Alcobendas (MADRID).

Empresa Editorial:

EDIMSA, Editores Médicos, s.a.
Gabriela Mistral, 2
Teléfonos 91 376 81 40
Fax 91 373 99 07 - Email: edimsa@edimsa.es
28035 Madrid

Rafael de Casanovas, 1
Teléfono 93 473 99 88
Fax 93 473 95 05 - Email: edimcal@edimsa.es
08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona)

Director General: Carlos Giménez Antón.
Director Publicaciones: Adolfo Berzosa Blanco.
Director Comercial: Raquel Morán Bonjabad.
Coordinador Editorial: José Manuel Sáiz Castellano.
Publicidad: Constanza Almoguera (Madrid).

Depósito legal: M-9019-1973
ISSN 0210-9999
S.V.P. 107
Control de difusión



TIEMPOS MEDICOS

NOVIEMBRE 2000

REVISTA DE MEDICINA INTERNA

N.º 574



AVANCES EN MEDICINA INTERNA

EDITORIAL

1 - En este nuevo trabajo de colaboración con Tiempos Médicos hemos querido desarrollar y poner al día temas de alta incidencia en la práctica médica diaria. La insuficiencia cardiaca es un síndrome de presentación muy frecuente y más en la población añosa. Se calcula que, en cada década superior a los 50 años, se duplica su presentación y dado que el envejecimiento de la sociedad es llamativo, se está convirtiendo en una pandemia. Todo ello hace que unas ideas claves sobre el diagnóstico y las nuevas tendencias en el tratamiento, sean de capital importancia para mejorar la calidad y longevidad de la vida.

40-44 - Relacionado con este tema están los factores de riesgo cardiovascular, ya que tanto la cardiopatía isquémica como la hipertensión y la diabetes mellitus son las tres causas más frecuentes que desembocan en cuadros de fracaso cardiaco. No hemos tocado temas como la influencia de determinadas infecciones, la inflamación, los mecanismos oxidativos o las hormonas femeninas como responsables de patología vascular, y por tanto de cardiopatía isquémica, por problemas de espacio.

Relacionado con la temática anterior está la puesta al día en el tratamiento anticoagulante y antiagregante, ya que, según la medicina basada en la evidencia, cada día son mayores las indicaciones de esta terapia en determinados tipos de patología cardiovascular.

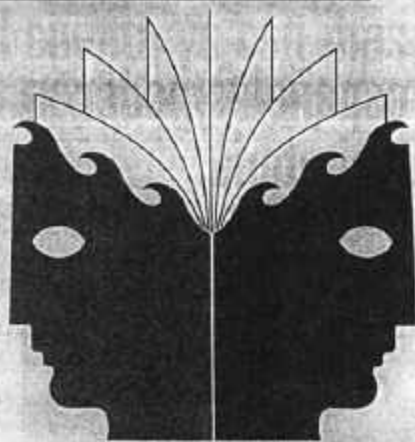
La enfermedad por reflujo gastroesofágico hemos pensado que sería un tema interesante no sólo por su alta incidencia, sino por las frecuentes manifestaciones extradiagmáticas, habitualmente respiratorias que conlleva y que en muchas ocasiones pasan desapercibidas y son mal manejadas (especialmente el broncoespasmo desencadenado por el paso del contenido gástrico al árbol bronquial).

La patología prostática también es un tema habitual en la consulta de medicina interna. Por ello, además de la interconsulta al especialista para determinadas técnicas diagnósticas, creemos que es interesante conocer, para el seguimiento de los enfermos, las nuevas posibilidades terapéuticas tanto en la hipertrofia benigna como en el tumor no quirúrgico.

Por último, las infecciones respiratorias nos pareció adecuado el recordarlas por su alta incidencia, probablemente la causa más frecuente de consulta en atención primaria, y porque la neumonía adquirida en la comunidad tiene una alta mortalidad (en USA fallecen aproximadamente el 15% de los 600.000 que ingresan en el hospital) e indudablemente el diagnóstico precoz y el manejo correcto de la situación mejora el pronóstico.

41-42 - Por todo lo anteriormente expuesto, creemos que los temas tratados en este número pueden ser de utilidad para recordar conceptos, aclarar pautas diagnósticas y especialmente para mejorar de forma correcta las patologías que se han revisado.

Prof. Baltasar Orejas González
Jefe de Servicio de Medicina Interna IV
Hospital Clínico San Carlos, Madrid



SemFYC celebra el más importante congreso del panorama sanitario español

La cita tiene nombre y fechas: Gijón, Asturias, del 8 al 11 de noviembre. En esos días, más de 5.000 médicos de familia y otros profesionales de la atención primaria asisten al XX Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), en el encuentro médico más multitudinario e importante que contempla el panorama sanitario español.

Muchos han sido los esfuerzos que tras dos años de trabajo culminan en un evento en el que la Sociedad Asturiana de Medicina de Familia y Comunitaria ha puesto no pocos desvelos con el objetivo esencial, como puntualiza a JANO el presidente del comité organizador, Dr. Fernández Barredo, "de continuar profundizando en el desarrollo de la atención primaria como elemento clave del sistema sanitario. Se trata, en definitiva, de mejorar la competencia del médico de familia y, por consiguiente, la calidad en el ejercicio de su profesión, con el fin de dar una mejor atención a la población".

24 - El programa científico de esta vigésima edición mantiene el esquema clásico de congresos precedentes, con el desarrollo de cursos precongresuales, conferencias extraordinarias, ponencias, mesas abiertas, foros de debate y talleres.

No es objeto de este editorial detallar las diferentes sesiones, pero cabe resaltar que entre los temas que se abordan figuran algunos relativos a la atención al paciente con demencia y su entorno, al análisis de los nuevos retos para un viejo problema como el asma, las enfermedades de baja incidencia o la prevención desde la atención primaria de las dislipemias y la enfermedad tromboembólica venosa.

El futuro de la especialidad es otro de los ejes sobre los que el Congreso gravita. El programa enfoca aspectos que entroncan con la labor asistencial, la docente, la gestión y el desarrollo profesional a través de sesiones en las que se tratarán las competencias clínicas del médico de familia en el nuevo siglo o las nuevas formas de gestión en centros de salud o el foro de debate que, bajo el epígrafe "Seis minutos de consulta ¿son suficientes?", evaluará si el tiempo de consulta del que dispone el profesional para cada paciente es el adecuado, especialmente dentro de un contexto en el que se evidencia el crecimiento diario de la demanda asistencial.

Este ambicioso programa se abre con la conferencia "Cultura y salud", del Prof. Mayor Zaragoza y se cierra con la que pronunciará el Dr. Rafael Bengoa, director adjunto de la Organización Mundial de la Salud, sobre "Salud para todos en el año 2000: ¿qué fue de aquellos sueños?".

En suma, la dimensión cuantitativa y cualitativa de este Congreso lleva a que el presente JANO incluya páginas específicas que recogen las opiniones de la presidenta de semFYC, Dra. Amalia Velázquez, y de los presidentes de los comités organizador y científico, Dres. Fernández Barredo y García Velasco. Trajamos también las líneas maestras de la historia de semFYC a lo largo de sus 21 años de existencia y su decisiva repercusión sobre

el avance extraordinario experimentado en estas dos décadas por la atención primaria en España, y en la sección "La voz de los expertos" nos hacemos eco de la del Dr. Albert Planes, ex presidente de la semFYC. El panorama global de este encuentro lo completamos con nuestra portada, que abre boca a un reportaje lúdico y entrañable sobre el escenario de la cita, es decir, Gijón y su entorno.

Sirva esta aportación para dimensionar en sus justos términos esa pieza esencial en cualquier sistema sanitario moderno: el médico del primer nivel asistencial.

No debe olvidarse que en 1978, poco antes del nacimiento de semFYC, la conferencia de Alma-Ata hacía público llamamiento internacional de la necesidad de orientar y fundamentar los sistemas sanitarios en la atención primaria. Fue también el momento en el que se abogó de manera decidida por la necesidad de profesionales de la medicina formados de

manera específica para abordar con garantía unas demandas distintas de las que requería el ámbito hospitalario. La figura integradora del médico de familia surgía de este modo como una lógica reacción a la situación previa de la superespecialización, que en buena medida había condicionado la pérdida de valores íntimamente ligados a la propia naturaleza de la atención primaria. Se apostaba, pues, de manera definitiva por un profesional médico que trabaja en equipo para satisfacer unas demandas de la población, que exigen que en su formación no sólo se considere su capacitación profesional, sino también una formación necesaria sobre habilidades y técnicas específicas del encuadre propio de la atención primaria de salud.

De entonces a hoy se avanzado de forma notable, y nadie se atreve a cuestionar el papel crucial, para el buen desarrollo de cualquier sistema sanitario, del médico de familia. En España se han dado pasos de gigante en un periodo de tiempo relativamente corto, tanto en la vertiente profesional como en la formativa. Los centros de salud, el trabajo en equipo, las historias clínicas, las actividades de prevención y promoción de la salud, el papel en la investigación, la formación de residentes y de estudiantes de medicina en las consultas de atención primaria, son logros incuestionables que ubican a esta parte de la medicina en unos niveles de desarrollo y prestigio casi inimaginables hace sólo dos décadas. Baste recordar que el número de socios de semFYC ronda los 14.000.

157 - Pero no todo son cantos de sirena, como manifiesta la presidenta de semFYC, Dra. Velázquez, al puntualizar que desde la óptica del desarrollo profesional debe asumirse que el médico de familia es la puerta de entrada al sistema sanitario, de forma que debe constituirse, en el plano real, en aquel médico que solucione la inmensa mayoría de los problemas de salud. "Porque -apostilla la máxima responsable de la semFYC- todavía tenemos pendiente el desarrollar al cien por cien tanto nuestro perfil profesional como nuestras capacidades y competencias." La cita de Gijón, sin duda, contribuirá a avanzar hacia ese objetivo. ■

CÁNCER DE COLON Y RECTO

12 - La incidencia del cáncer de colon y recto está aumentando en las últimas décadas y los progresos tanto en el diagnóstico precoz como en los resultados terapéuticos no se pueden comparar aún a los logros conseguidos en otras patologías tumorales. Esta situación ha traído consigo no sólo una aproximación multidisciplinaria a esta enfermedad, donde la cirugía es el pilar básico, sino también la reorganización de los propios equipos quirúrgicos para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta enfermedad y de otras enfermedades que afectan a este tramo del aparato digestivo sobre todo en los países anglosajones. Hoy en día la coloproctología como especialidad dentro de la cirugía general y del aparato digestivo es una realidad en América y muchos países de Europa, concepto que de forma tímida y puntual se está empezando a implantar en algunos lugares de España. Esta realidad y podríamos decir que necesidad hace que no podamos abordar los diferentes aspectos quirúrgicos del cáncer colorrectal sin antes describir las características y funcionamiento de una Unidad de Coloproctología como entorno asistencial para enfocar esta patología tumoral y otras enfermedades del colon, recto y ano. Esta labor corre a cargo de mi persona siguiendo modelos aprendidos en los Estados Unidos en uno de los mejores departamentos de cirugía de colon y recto del mundo en la Cleveland Clinic y del Dr. Sánchez-Gil cirujano de amplia experiencia en este campo que participa ampliamente de esta filosofía asistencial.

No solo por su interés intrínseco sino también como muestra de la complejidad técnica del tratamiento quirúrgico del cáncer de colon es un discípulo del Dr. Lavery, máxima autoridad mundial en coloproctología que trabaja en la Cleveland Clinic, el Dr. López-Kostner actualmente a cargo de la unidad de coloproctología en la Pontificia Universidad Católica de Chile el que hace un análisis minucioso de las opciones técnicas en la cirugía del cáncer de colon; muchos cirujanos se sorprenderán, como me ocurrió a mí durante mi aprendizaje en Cleveland, de las variantes quirúrgicas en el tratamiento del cáncer de colon para lograr la máxima exéresis radical oncológica y mejorar el pronóstico de la enfermedad como una prueba más de los frutos de unificar esta patología en una unidad monográfica dedicada exclusivamente al tratamiento de esta patología.

Como no podía ser menos, el propio Dr. Lavery es el autor de dos artículos dedicados al tratamiento local del cáncer de recto por un lado y a la cirugía preservadora de esfínteres en la misma patología; al alto nivel informativo propio de los temas que aborda se detecta tras la lectura de sus dos escritos el amplio dominio del tema que desarrolla y se destila de sus páginas una amplia experiencia propia de un planteamiento unificador de su labor asistencial centrada en el colon, recto y ano. El departamento de cirugía de colon y recto de la Cleveland Clinic, por donde hemos aprendido cirujanos de todo el mundo, es considerado como uno de los mejo-



res de los Estados Unidos y el propio Dr. Lavery una de las máximas autoridades mundiales en este campo.

Finalmente, tres temas que suscitan controversias entre los cirujanos y cuyo papel está por definir y protocolizar son los de la radioterapia en el cáncer de recto que desarrolla el Dr. Sánchez-Gil, el tratamiento quirúrgico de la obstrucción por cáncer colorrectal abordado por la Dra. Martín García y el diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal recidivado que es revisado por el Dr. Docobo Duránte; la lectura de estos tres temas suscita polémica y dificultades a la hora de optar por una u otra opción y vuelven a reflejar la necesidad de unifi-

car esta patología en una unidad monográfica dónde se lograría el volumen suficiente de enfermos y experiencia para llegar a conclusiones consolidadas basadas en comparaciones científica y estadísticamente defendibles que mejorarían la asistencia al enfermo y la calidad de

76 - la misma.

77 - Como apunte final, me gustaría dedicar esta monografía a mi maestro en la vida y la cirugía, el Dr. Fernández Dovale.

79

Manuel Fernández-Dovale Martín



Aula
Medica
EDICIONES

Corrección de Aula Medica por Aula Medica

Edición y Administración

MADRID

C/ E. Valero, 21, 1º B
Planta 3, Oficina 100
Barrio Castellana, 28
28030 Madrid
Teléfono: 358 90 47
Fax: 91 358 90 87

BARCELONA

C/ Aragó, 107, 1º B
08042 Sant Joan de Vilatorrada
Teléfono: 93 27 12 12
Fax: 93 27 12 13

AULA MEDICA

ARCHIVOS ESPAÑOLES DE UROLOGÍA

FUNDADOS EN 1944 POR E. PÉREZ CASTRO, A. PUIGVERT GORRO Y L. CIFUENTES DELATTE

Director / Editor: E. Pérez-Castro Ellendt

Editor Asociado: L. Martínez-Piñeiro Lorenzo

EDITORIAL



F.J. Gallo Rolanía.

Doctor en Medicina y Cirugía.

Jefe del Servicio de Urología del Hospital de León.

Ex-residente y ex-jefe de Sección de la Clínica Puerta de Hierro, Madrid.

Ex-becario del Instituto de Urología de Londres.

Criterio y Uretroplastias

Desde las primeras referencias en los textos antiguos a las "carneidades de la uretra" y aún en nuestros días, podemos percibir que la patología de la "estrechez uretral" ha sido y es un reto para los especialistas que tiene que enfrentarse a su solución definitiva.

Son muchos los escritos sobre el tema, pero salvo excepciones, la norma es hablar del resultado con tal o cual técnica a corto plazo y para una situación concreta, dejando a la buena intuición del lector lo verdaderamente importante como es la acertada elección de la técnica en un determinado caso. Esto es lo que llamamos CRITERIO. Una palabra aparentemente simple que encierra la experiencia acumulada a lo largo de años de práctica, ejercitada no de forma caprichosa, sino siguiendo las directrices de los que nos precedieron y demostraron haber logrado el conocimiento verdadero del asunto.

Es ese CRITERIO el que va a determinar el resultado del procedimiento en la mayoría de los casos, teniendo poca incidencia en el mismo la propia ejecución de aquel, salvo en situaciones muy determinadas que por la dificultad que entrañan requieren de experiencia.

La gran diversidad de procedimientos quirúrgicos, aplicados a la abundante lista de situaciones diferentes que se dan en la patología de la estenosis uretral, constituye un "puzzle" en el que las piezas deben encajar. De nada sirve optar por una uretrotomía interna en una estenosis con espongiofibrosis, porque no solo no

solucionaremos el problema sino que lo agravaremos. Esta es una tendencia muy generalizada en la que se decide la técnica de fácil ejecución en sustitución de la que debería elegirse mucho más comprometida, olvidándonos de las consecuencias de dicha elección. Caso parecido ocurre con la colocación de mallas endouretrales, que por la misma razón son elegidas en casos comprometidos, pero en los que concurren circunstancias que las hacen inadecuadas. En otras ocasiones no es la facilidad de ejecución la que seduce al cirujano para la elección de la técnica, sino el prurito de poner en práctica cuanto antes el procedimiento que la "MODA" impone, dejándose llevar más por un estúpido afán de notoriedad innovadora que por el beneficio del paciente.

La buena elección de la técnica no puede hacerse sin considerar aspectos tan determinantes como la localización de la estenosis, la longitud, el número, la causa, el grado de afectación de la pared uretral y la existencia o no de intervenciones previas. Cada uno de estos aspectos tiene una importancia extrema, hasta el punto de hacer fracasar el procedimiento si no se tienen en cuenta. Pretender hacer una resección seguida de una reanastomosis en la uretra peneana conllevaría un acodamiento del pene, pero esto que es adecuado a nivel de uretra bulbar por su movilidad, es improcedente cuando la longitud es excesiva. A esta misma situación se puede llegar por la suma de varias estenosis cortas. Se tiene experiencia sobre la influencia negativa que las fracturas uretrales tienen sobre la eficacia de las prótesis endouretrales en la resolución de las estenosis con dicho origen, al igual que los injertos cutáneos previos a la colocación de dichas mallas, sin olvidar la falta de eficacia de las uretrotomías internas cuando el grado de afectación de la uretra interesa el tejido esponjoso. Todos estos ejemplos nos demuestran la importancia de factores inherentes a la propia patología de la estrechez uretral, pero existen otros no menos importantes derivados de la técnica elegida, siendo esta elección la responsable principal del buen resultado, pudiéndose ejecutar brillantemente una técnica inadecuada que conducirá indefectiblemente a la reestenosis o la fistula.

Para este reto terapéutico contamos con múltiples técnicas, que al contrario que en otras patologías, su abundancia no es consecuencia de su ineficacia, aunque pudiera parecerlo, sino el resultado de la diversidad de situaciones que requieren otras tantas soluciones tan particulares como lo son las situaciones. De ahí la dificultad de su tratamiento y la percepción generalizada de ser un reto terapéutico. Por si todo ello fuera poco, adquirir experiencia lleva tanto tiempo como el que se requiere para repetir las mismas situaciones muchas veces, sin olvidar la gran diversidad de aquellas.

No obstante, el conocimiento de los factores determinantes a los que nos hemos referido y de los medios para solucionar el problema con sus particulares peculiaridades, nos servirá sin duda para saber elegir el traje más adecuado para un evento determinado. Los procedimientos llamados de "regeneración", los de "resección y reanastomosis" y los de "sustitución" incluyen el total de las técnicas de uretroplastia de que disponemos para la solución de los problemas de estrechez uretral.

Los procedimientos de "regeneración" buscan la ampliación de la zona estenótica mediante corte o dilatación, contando con que el proceso de regeneración de la zona manipulada resulte con un calibre mayor que el inicial. Es por ello que solo pueden aplicarse en casos de escasa afectación de la pared uretral, de forma que no se produzca una retracción y empeoramiento de la estenosis.

La "resección y reanastomosis" exige longitud suficiente de uretra sana para suplir el segmento resecaado, por una parte, y por otra la movilidad necesaria para llevar a cabo dicha suplencia por deslizamiento. Se entiende que estos procedimientos solo se pueden realizar en la uretra posterior.

Por último, cuando la longitud de la estenosis es excesiva, o su localización, o bien su grado de afectación impidan la aplicación de los procedimientos anteriores, habrá que recurrir a la "sustitución" del segmento uretral dañado con otros tejidos no uretrales, en forma de injertos libres o pediculados, considerando las posibilidades de cicatrización, prendimiento y retracción en función de la vascularización y recorrido del pedículo, grado de vascularización del lecho donde se implanta, espesor y características propias del tejido que se trasplanta.

Después de todo esto, ya solo hay que llevarlo a cabo. La dificultad de algunos casos se ve aliviada por la utilización de instrumental adecuado y cierta pericia, que salvo en casos que no son para todos los Urólogos, en los restantes el buen resultado estará condicionado por el buen CRITERIO.

F.J. Gallo Rolanía

EJERCICIO, ENVEJECIMIENTO Y LONGEVIDAD

1. El envejecimiento poblacional es un hecho habitual en la sociedad contemporánea y, por desgracia, aumentará en el futuro. De hecho, actualmente en España existen 6.768.035 personas mayores de 65 años y en el 2010 se alcanzará la cifra de 7.454.858.

En los últimos 100 años el promedio de la expectativa de vida desde el momento del nacimiento se ha incrementado en más de 25 años, y 5 de ellos se han añadido a quienes ya han cumplido los 65. En las naciones desarrolladas, sus habitantes, además de prolongar la duración de la vida, disfrutan de una mejor calidad de la misma y las mujeres sobreviven a los hombres unos 7 años.

En el envejecimiento se produce un aumento progresivo de la discapacidad, a consecuencia de la disminución de la movilidad, y de las percepciones visuales y auditivas. A los efectos originados por la discapacidad sobre el organismo colaboran las enfermedades asociadas a la edad, como son las afecciones cardiovasculares, las osteoarticulares, las tumorales, las neurodegenerativas, las psiquiátricas (depresión) y otras varias.

A medida que las personas envejecen se hacen más habituales este tipo de enfermedades, por lo que no es infrecuente encontrar ancianos que padecen varias de ellas (comorbilidad). Éstas suelen ser las responsables de la discapacidad severa. El tabaco, el índice de masa corporal aumentado y la escasez de ejercicio realizado a lo largo de la vida son muy buenos predictores de la discapacidad.

En consecuencia, quienes poseen hábitos saludables no sólo prolongan su vida sino que la discapacidad se retrasa hasta poco tiempo antes del fallecimiento. Esta es la razón por la que en la actualidad se trata de retardar, el mayor tiempo posible, su aparición, para que su presencia coincida con el final de la vida. Con ello se pretende mantener en buen estado de salud a los mayores.

De cualquier forma, la compresión de la morbilidad varía considerablemente en los diversos grupos de población. Los que disfrutan de economías saneadas, los que poseen mayor nivel de educación, los que conservan un peso corporal más cercano al teórico o normal, los no fumadores y los que practican actividad física aerobia regular son los que obtienen los mejores resultados.

24 -

25

- El concepto actual de que el envejecimiento es un proceso modificable ha transformado el pensamiento de quienes intervienen en el campo de la salud de los mayores, debido a las implicaciones políticas que el posible aumento de la duración media de la vida, e incluso la de la total, tiene para la sociedad.

Muchos de los graves problemas que acompañan al envejecimiento como son la morbilidad y la discapacidad pueden y deben ser soslayados total o parcialmente.

Así, la prevención de las enfermedades asociadas a la edad puede ser muy efectiva, con tan sólo modificar los factores de riesgo ligados al estilo de vida. Enfermedades que a su vez son las responsables de la mortalidad.

Todos los científicos están de acuerdo en que el abandono de los hábitos negativos que conforman el estilo de vida moderno, junto a la actividad física y la alimentación, desempeñan una importante función en la promoción de la salud y en la longevidad.

A pesar de que la duración máxima de la vida depende casi por completo de los genes, sin embargo, la posibilidad de disfrutar de una vida larga y sana se halla más en dependencia con el ambiente que nos rodea y con el estilo de vida practicado.

Es necesario recordar que las estrategias de intervención no deben iniciarse en los últimos años sino a lo largo de toda la existencia.

La disminución de la actividad física es una de las causas más importantes en la aparición de las enfermedades de los mayores (osteoporosis, sarcopenia, falta de forma cardiovascular, etc), mientras que el ejercicio es un potente activador de algunos de los sistemas del organismo, pero en especial del sistema músculo esquelético. Es sabido que, junto a la involución, la disminución de la movilidad origina la atrofia muscular. Hecho que acarrea la pérdida de fuerza, la disminución de la masa ósea y el aumento de la tendencia a sufrir caídas y a producir fracturas. Éstas, unas veces conducen a la invalidez permanente y otras al desenlace fatal. El ejercicio, y especialmente el de fuerza, previene muchos de los problemas expuestos.

Pero el ejercicio no sólo actúa en la prevención, tratamiento y recuperación de muchas de las afecciones que padecen los mayores sino que a la vez atenúa la acción de los radicales libres sobre las células y tejidos del organismo. Esto se debe a que el ejercicio agudo moderado aumenta la concentración en el músculo de las enzimas antioxidantes: catalasa, superóxido dismutasa, glutathion peroxidasa y glutathion reductasa; y lo mismo sucede con el crónico (entrenamiento regular). Pero además este último incrementa la concentración de tocoferol en los leucocitos de la sangre, agente antioxidante que no se sintetiza en el organismo. Como fácilmente puede deducirse de lo expuesto, el ejercicio reduce no sólo las consecuencias del envejecimiento sino que actúa sobre uno de sus fenómenos causales, la peroxidación.

Varios estudios llevados a cabo en diversas partes del mundo en la década de los 90 han demostrado que la adopción de un programa de ejercicios aerobios, o la mejora de la forma física inciden positivamente sobre la mortalidad, incluso en la de las personas mayores.

Es importante saber que para obtener estos resultados no es necesario llevar a cabo ejercicios de gran intensidad, ya que incluso el paseo y la recreación en los fines de semana reducen el índice de mortalidad en los hombres mayores de 60 años.

Las personas que abandonan el sedentarismo y se involucran en programas de actividad física con regularidad disminuyen la mortalidad por todas las causas. La única condición indispensable para obtener buenos resultados en la función cardiovascular es que la actividad aerobia sea regular y sostenida. Estos beneficios también se consiguen cuando el ejercicio se inicia después de los 50 años.

El entrenamiento de fuerza (EF) es efectivo tanto para mejorar la fuerza como la resistencia de los músculos (según la intensidad y el número de repeticiones realizadas). Los ejercicios de gran intensidad y pocas repeticiones mejoran la fuerza, mientras que en los que predominan las repeticiones aumentan la resistencia. Cuando se emplean entre 8 y 10 repeticiones se mejoran conjuntamente la fuerza y la resistencia. Con este tipo de entrenamiento, a la vez que se mantiene la masa magra y la densidad mineral ósea (DMO) mejora el equilibrio, todo lo cual contribuye a disminuir el número de caídas y las fracturas consiguientes tan frecuentes en los mayores.

El entrenamiento de la flexibilidad mejora la amplitud de los movimientos articulares, aumenta el rendimiento muscular y probablemente previene la aparición de las lesiones, al tiempo que disminuye su gravedad y ayuda a su rehabilitación. Del mismo modo influye favorablemente sobre los síntomas acompañantes.

80 — Como se ve por lo expuesto, la eliminación de los hábitos nocivos, la práctica de una alimentación equilibrada en nutrientes y calorías y la actividad física, son los pilares en los que se apoyan la salud y la longevidad.

86 — No es de extrañar, por tanto, que entidades tan importantes para la conservación de la salud como the UK Health of the Nation, the Physical Activity Task Force y the American College of Sports Medicine recomienden a los mayores la práctica habitual de ejercicio. Exactamente igual que lo hace la Federación Española de Medicina Deportiva.

Dr. J.F. Marcos Becerro

Editorial

Los Servicios de Urgencias hospitalarios

A - El derecho a la protección de la salud y a la atención sanitaria, que recoge nuestra Constitución en su artículo 43, no es ni debe ser únicamente una declaración de principio pues compromete al Estado a la tutela de la salud de los ciudadanos. Derivado de ese derecho a la protección de la salud y como consecuencia del mismo, el acto médico deja de ser cosa de dos: el paciente y el facultativo, para ser asunto de al menos tres: el estado como organización, los ciudadanos y los profesionales sanitarios. Aunque nosotros somos los artífices, quienes hacemos posible que se cumpla ese compromiso, no hay que ser ajeno al complejo entramado de alternativas políticas, profesionales y sociales.

12 - Ya a finales de los años 40 se contempla la atención urgente en España como una prestación sanitaria y en 1952 el entonces Instituto Nacional de Previsión (I.N.P.) procedió a la ampliación de la cobertura asistencial extrahospitalaria durante 24 horas. De acuerdo con la Ley de Bases de la Seguridad Social, la puesta en marcha en 1964 del Servicio Especial de Urgencias (S.E.U.) en Madrid y Barcelona con el objeto de "garantizar una asistencia correcta, eficaz y rápida en situaciones de emergencia", constituye un impulso a la Medicina de Urgencias. La apuesta política, social y profesional por una atención médica de urgencias se consolida con la Ley General de la Seguridad Social de 1974 y, posteriormente, con la Ley General de Sanidad que establecen como un derecho, por su carácter público y de cobertura universal, la atención urgente para toda la población. Sin embargo, no se vislumbraron cambios ni desde el punto de vista normativo ni desde el punto de vista real. En este contexto y durante muchos años, los ciudadanos solucionan sus problemas asistenciales "urgentes" acudiendo directamente al hospital, con la consiguiente sobrecarga de los servicios de urgencia, inicialmente pensados para la resolución de procesos más agudos y graves, deteriorándose

se progresivamente la prestación asistencial de todo el sistema sanitario.

El Defensor del Pueblo, en su informe de Diciembre de 1988, consideraba a los Servicios de Urgencias Hospitalarios (S.U.H.) como "un servicio prioritario dentro de los prioritarios". Denunciaba ya entonces la existencia de unas estructuras hospitalarias claramente insuficientes para adaptarse a los continuos cambios demográficos y sociales y aquellos otros derivados de la consideración de la asistencia sanitaria como un derecho público y universal. Denunciaba también, la necesidad de una readaptación de la atención urgente extrahospitalaria. Desde entonces, y a pesar de la inmediata contestación desde la Dirección del Insalud con la aparición del Plan Director de Urgencias, han pasado más de 11 años y aún quedan muchas cosas por hacer.

Entre los profesionales del sector hay una preocupación creciente por el análisis del funcionamiento del sistema de atención urgente (y, más concretamente, de los S.U.H.), sus costes, su organización, sus resultados, etc. Las sociedades científicas, tanto españolas como europeas, han realizado estudios y propuestas claras, haciendo un mayor énfasis en la organización física y funcional de los S.U.H., la recogida y análisis de la información, el desarrollo de procesos asistenciales y análisis de costes, de guías basadas en evidencias y eficiencia de los recursos, el estudio de las patologías con mayor impacto económico y social, la clarificación de la categoría profesional, etc...

Por su repercusión en la utilización de los S.U.H. y la evaluación de la calidad prestada, es especialmente importante el análisis de los diferentes componentes que, como ya vimos, participan en el "sistema sanitario de atención urgente": el "cliente" (paciente, usuario...) y su entorno; el profesional que presta la asistencia y, por último, la organización de los

Correspondencia: Dr. Miguel Angel Mateos Hernández. Servicio de Urgencias. Fundación Hospital Alcorcón. c/Budapest s/n. 28922 Alcorcón. Madrid.
E-mail: mamateos@fhalcorcon.es



S.U.H. Las variables dependientes del profesional, del entorno y de la organización son menos importantes que las que se refieren al "cliente" y su estado de salud pero, a diferencia de estas últimas, tienen la ventaja de que podemos utilizarlas con más facilidad para la intervención y la mejora de la atención sanitaria. En este sentido, los trabajos de Montero Pérez et al que aparecen en este número de Emergencias, recogiendo información y analizando la situación de los S.U.H. en España, da un importante paso en el conocimiento de una realidad que se descubre como:

1. Homogénea en cuanto a la dinámica asistencial en todos los niveles asistenciales y ámbitos geográficos, destacando el alto porcentaje de pacientes que eluden la asistencia urgente en Atención Primaria. Igualmente, es común el interés por la actividad extraasistencial, docente e investigadora.
2. Heterogénea en cuanto a las respuestas dadas desde la organización y que hacen referencia tanto a la estructura física, organizativa y dependencia jerárquica del servicio como a la dotación de facultativos y otros profesionales sanitarios y el reparto de cargas asistenciales, su cualificación profesional, el papel de los MIR, la organización de los turnos de trabajo, el dimensionamiento físico del área asistencial (y no asistencial), disponibilidad de exploraciones complementarias urgentes, etc.
3. Deficiente en aspectos tales como el registro de información útil (p.ej. los tiempos asistenciales); dotación de algunos recursos humanos y materiales en relación con la demanda asistencial; en la utilización, dimensionamiento y dotación de recursos y personal propios de las unidades de observación, etc.
4. Esperanzadora, ya que expresa un cierto "movimiento" de los profesionales de los S.U.H. al contestar un 56% a la

encuesta, y confirmar la impresión generalizada de que, a pesar de ser conscientes de la "consideración y realidad profesional" dentro de un sistema sanitario que privilegia la especialidad frente a la medicina polivalente practicada en Urgencias existe una alta motivación por la actividad docente e investigadora y la relación de equipo.

— Es difícil encontrar dos S.U.H. idénticos, pues las realidades de los profesionales, de la organización o de los propios ciudadanos son bien distintas, sin embargo, existe unanimidad en cuanto al extraordinario papel desempeñado por los S.U.H. en el Sistema Nacional de Salud. Y ello, a pesar de la insatisfacción manifiesta de la población y de los profesionales, el marco organizativo y de gestión inadecuado que incluye normas obsoletas que rigen al personal y la insuficiencia presupuestaria que deja al sistema sanitario sin la necesaria financiación para abordar las reformas pendientes y sin las inversiones necesarias para dar satisfacción a las necesidades reales de la población. Sin embargo, el proceso es irreversible. Los ciudadanos cada vez demandarán más salud y con mayor urgencia como exponente inequívoco de mayor bienestar y ante esta dinámica será irremediable aumentar y distribuir los recursos económicos con fórmulas imaginativas. Habrá que profundizar en conceptos como educación sanitaria, racionalidad de uso y del gasto o profesionalidad, que deberán coexistir con valores más conocidos como los de solidaridad y universalidad. Finalmente, es imprescindible ir a una mayor valoración del recurso humano, depositario del conocimiento y que constituye el principal activo de las organizaciones con futuro.

827

M.A. Mateos Hernández

Servicio de Urgencias. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid

La fractura vertebral: una entidad en busca de definición

Manuel Sosa Henríquez

Unidad Metabólica Ósea, Hospital Universitario Insular,
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

Por su importante prevalencia, a la osteoporosis se le ha denominado la epidemia silenciosa del siglo XXI¹, pues se estima que, a partir de los 50 años, una mujer de raza blanca tiene aproximadamente un 40% de posibilidades de sufrir alguna fractura en el resto de su vida, riesgo que también comparte un varón de la misma edad, aunque es sensiblemente menor, en concreto del 13%². La magnitud de esta epidemia es también considerable si se define la osteoporosis por criterios densitométricos, cuando aún no se ha producido la fractura, lo cual por otra parte sería lo ideal. Así, en la población española se estima que el 40% de las mujeres de más de 70 años y el 11,3% de los varones de la misma edad presentan esta enfermedad^{3,4}.

Volviendo a las fracturas osteoporóticas, la fractura vertebral (FV) posee unas connotaciones especiales. Se ha publicado que es la fractura más frecuente y esto lo corroboró el estudio EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study), un trabajo cooperativo multicéntrico europeo⁵ donde se constató que en la población europea de 50 o más años existía al menos una FV en el 20,2% de las mujeres y en el 12% de los varones. En España, los resultados no fueron muy diferentes del resto de Europa, observándose en nuestra población femenina al menos una FV entre el 14,9% de Madrid y el 26% de Barcelona, y en los varones entre el 19,8% de Madrid y el 25,1% de Las Palmas⁶. Además, desde hace tiempo parece existir acuerdo para aceptar que la FV es una causa importante de dolor⁷, de deformidad⁸ e incluso de deterioro de la calidad de vida⁹. En algunos estudios se ha establecido que la existencia de una FV previa constituye en sí misma un riesgo para la aparición de nuevas FV¹⁰.

Las cifras de prevalencia de la FV en Europa, en el momento de su publicación, resultaron sorprendentes en el varón, ya que previamente Mann et al¹¹ al haber obtenido en una población similar de americanos una prevalencia de FV del 10%. Inmediatamente surgen algunas preguntas. ¿Las diferencias son reales y, si es así, a qué se deben? O bien, ¿existe un problema de metodología y no se está midiendo lo mismo?

Y aquí es donde reside el problema. En el diagnóstico de la FV, en ésta no existe una línea de fractura, por lo que para su calificación como tal es necesaria la utilización de unos criterios morfométricos, basados en la mayor parte de las ocasiones en las mediciones de la longitud del cuerpo vertebral en su porción anterior, media y posterior, y compararlas con las obtenidas en las vértebras adyacentes por medio de diferentes fórmulas, cocientes o porcentajes o con valores de normalidad previamente establecidos. Existen varios mé-

todos cualitativos o cuantitativos. Combinando todo esto, finalmente, cabe citar que se han publicado al menos una docena de criterios para definir la FV¹², lo que indica que ninguno es concluyente. Por otra parte, los términos «deformidad» y «fractura vertebral» en ocasiones se superponen y utilizan de forma indistinta, lo que contribuye aún más a la confusión. Sin embargo, desde nuestro punto de vista, el problema más importante lo constituye la variabilidad tan amplia en los resultados según se aplique un criterio u otro. Así, en la población canaria que participó en el estudio EVOS, aplicando el método de Eastell se obtenía una prevalencia de FV del 25,1% en los varones y del 22,7% en las mujeres, mientras que aplicando el criterio de McCloskey la prevalencia era del 10,8% en el caso de las mujeres, menos de la mitad⁶.

Esto ha motivado que últimamente se esté asistiendo a una especie de «revolución» en lo que respecta a lo que es verdaderamente la FV, habiéndose publicado algunos artículos que llegan a cuestionar muy seriamente no sólo su identidad, sino también su importancia clínica. En una reciente revisión, no se insinúa, sino que se dice claramente y sin medias tintas que las FV pueden estar utilizándose de manera fraudulenta, que han sido fabricadas por investigadores listos para: a) facilitar el reclutamiento de pacientes en los estudios diseñados a fin de probar nuevos fármacos en el tratamiento de la osteoporosis, y b) como un criterio de eficacia en estos estudios, menos riguroso que las fracturas clínicas¹³. Como apoyo de esta teoría se señala que el 65% de los pacientes con estas moderadas deformidades están asintomáticos¹⁴, que existe una escasa correlación entre la densidad mineral ósea y estas deformidades vertebrales¹⁵, y que la presencia de estas deformidades se asocia a valores densitométricos que están tan sólo un 5% por debajo de los valores medios de los controles, por lo que no deberían ser tratadas como fracturas reales sino como factores de riesgo. Concluye este autor, desde el anonimato, que es necesario que existan al menos dos o tres deformidades vertebrales para que la densidad mineral ósea se encuentre en estas mujeres en el rango de osteoporosis y tres deformidades en el caso de los varones¹³.

En medio de toda esta confusión, en este mismo número de MEDICINA CLÍNICA, Naves et al¹⁶ aportan algo de luz, publicando los resultados del seguimiento de la población que participó en el estudio EVOS en Asturias, durante un periodo de 6 años, confirmando, por una parte, que la FV es la fractura osteoporótica que tiene una mayor incidencia y que su presencia constituye un importante factor de riesgo en la aparición de nuevas fracturas tanto vertebrales como de cadera. Estos resultados coinciden plenamente con los descritos por Black et al¹⁷. El trabajo es metodológicamente impecable y se trata del primer estudio español con un seguimiento tan largo, mientras que sus limitaciones, escasas, son comentadas por los mismos autores en la discusión. Quizá la principal limitación sea que los datos sobre la incidencia de nuevas FV a los 6 años se obtienen a partir de algo más de la mitad de la población que inició el estudio, concretamente el 55%; pero esto es inevitable en este tipo de estudios y puede deberse al hecho de que la población se termina cansando o bien preocupando por estudios epidemiológicos («no indicados por su médico, sino para investigar») en los que reciben rayos X aunque sea en pequeñas dosis.

No obstante, y ahondando algo más en lo ya comentado, Naves et al¹⁶ utilizan para definir la FV el criterio de Genant, cuando precisamente en esta misma población, en el estudio EVOS, se utilizaron otros criterios, concretamente los de Eastell y McCloskey. Esto no invalida en absoluto el trabajo, pero pone de manifiesto, una vez más, la existencia de dife-

Correspondencia: Dr. M. Sosa Henríquez,
Unidad Metabólica Ósea,
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas,
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria,
Apartado 550. 35080 Las Palmas de Gran Canaria.
Correo electrónico: msosa@iciei.upgc.es

Recibido el 20-9-2000; aceptado para su publicación el 10-10-2000

Med Clin (Barc) 2000; 115: 661-662

rentes opiniones y procedimientos y, sin duda, establece la necesidad de obtener una uniformidad en el diagnóstico de lo que es una FV. Con este fin, en el único documento de consenso existente hasta el momento por autores españoles dedicados monográficamente al campo de las enfermedades metabólicas óseas y auspiciado tanto por la Sociedad Española de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (SEIOMM) como por la Fundación Hispana para la Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO)¹⁸, se aconseja precisamente la utilización del índice de deformidad vertebral de Genant.

Actualmente, los adelantos científicos se suceden a una velocidad vertiginosa y esto quizá no permite sedimentar nuestros conocimientos y aplicarlos con mayor serenidad y reflexión. Cuando aún no terminamos de conocer bien una determinada técnica aparece otra nueva a la que hay que prestar atención, pues de no hacerlo se correría el riesgo de quedarnos rezagados, pero sin saber con certeza si es mejor que la anterior. Y esto ocurre también en el campo de las enfermedades metabólicas óseas¹⁹. Disponemos de un gran número de métodos para determinar la masa ósea, marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo, fármacos para el tratamiento de la osteoporosis y, cómo no, criterios de fractura vertebral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fogelman I, Ryan P. Osteoporosis: a growing epidemic. *Br J Clin Pract* 1991; 45: 189-196.
2. Melton III LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture risk prediction with bone mineral measurements made at various skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1991; 6 (Supl 1): 136.
3. Díaz Curiel M. Prevalencia de la osteoporosis densitométrica en la población española. En: Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Gómez Alonso C, editores. *Nuevas fronteras en el estudio de la densidad ósea en la población española*. Madrid: Rhone Poulenc Rorer, 1996.
4. Díaz Curiel M, Turbi Desla C, Rapado A, García JJ. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis densitométrica en la población masculina española. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1997; 6: 129-132.

5. Silman AJ, y el EVOS Study Group. The European Vertebral Osteoporosis Study Group. (EVOS). En: Christiansen C, Riis B, editores. *Osteoporosis and Consensus Development Conference*. Rødovre, 1993; 65-66.
6. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ, y el European Vertebral Osteoporosis Study Group (EVOS). The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1010-1018.
7. Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D, Varlow J, Kanis JA, Silman AJ et al. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 206-213.
8. Lau EMC, Woo J, Chan H, Griffith J, Chan YH, Leung PC. The health consequences of vertebral deformity in elderly Chinese men and women. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 1-4.
9. Pluijm SMF, Tromp AM, Smit JH, Deg DJH, Lips PJ. Consequences of vertebral deformities in older men and women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1564-1572.
10. Melton LJ III, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 214-221.
11. Mann T, Dvita SK, Wilson D, Nelson D, Orwoll ES. Vertebral deformity in men. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1259-1265.
12. Nelson DA, Kleerekoper M. What is a vertebral fracture? En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editores. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press, 1996: 613-621.
13. Anónimo. Vertebral deformation: fake fractures fuel folly. *Lunar News* 2000; 1: 4-6.
14. Melton III LJ, Lane AW, Cooper C, Eastell R, O'Fallon WM, Riggs BL. Prevalence and incidence of vertebral deformities. *Osteoporosis Int* 1993; 3: 113-119.
15. Nevitt MC, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Thompson DE. Association of prevalent vertebral fractures, bone density and alendronate treatment with incident vertebral fractures: effect of number and spinal location of fractures. *Bone* 1999; 25: 613-619.
16. Naves Díaz ML, Díaz López B, Gómez Alonso C, Aitadill Arregui A, Rodríguez Reboilar A, Cannata Andía JB. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte mayor de 50 años durante un periodo de 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 650-653.
17. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predicts hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 821-828.
18. Sosa-Henriquez M, editor. *El Documento Canario sobre la Osteoporosis*. Barcelona: Ediciones Permayner, 1998.
19. Sosa-Henriquez M. Estimado Dr. Albright. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 2000; 9: 133-134.

125
126

138

Medidas preventivas frente a la gripe

1- **L**a gripe es una enfermedad de gran trascendencia en Salud Pública de muy difícil control caracterizada por la variabilidad antigénica del virus causal. Constituye uno de los problemas epidemiológicos más importantes de nuestro tiempo, cuya importancia deriva de su elevada capacidad de difusión, su alta morbilidad, su repercusión sobre la mortalidad y sus consecuencias económicas, tanto en sus costes directos como indirectos. Suele ser de presentación invernal y recurrencia epidémica periódica, con brotes epidémicos cada dos-cuatro años y brotes pandémicos cada 15 años. La peor epidemia o pandemia de gripe afectó al mundo en 1918, causando 20.000.000 de muertes, algunas de ellas de forma fulminante. En 1957 la gripe azotó Asia y en 1977 hizo estragos en Rusia. Frente a éstas y otras epidemias o pandemias surgen en las épocas invernales episodios más o menos extensos con una clínica que puede ser muy severa y que como mínimo limita la actividad social y laboral de las personas por la fiebre, mialgias intensas, cefalea, odinofagia y tos. Todo ello exige la adopción de medidas preventivas para poder controlar esta importante infección, ya que su erradicación, a juzgar por los conocimientos actuales, parece muy improbable.

24-
25- Para que se produzca la infección por virus gripales y se pueda transmitir a nuevos huéspedes, al igual que ocurre en otras enfermedades transmisibles, es indispensable la existencia de una cadena constituida por tres factores o eslabones relacionados con el agente infeccioso, el medio ambiente y el huésped (actualmente se recomienda denominarlo hospedador).

Esta cadena la constituyen los factores epidemiológicos primarios: reservorio y fuente de infección, mecanismos de transmisión y población susceptible. El conocimiento de esta cadena epidemiológica aparte de permitir la interpretación científica de las epidemias constituye la base de la aplicación de medidas racionales de prevención. Un reservorio es normalmente un ser vivo en el que los microorganismos se reproducen y mantienen indefinidamente, perpetuándose. Del reservorio, los microorganismos pueden pasar en ocasiones a la fuente de infección y de ésta al hombre. En muchas enfermedades es difícil la diferenciación entre el reservorio y fuente de infección y ambos términos se utilizan de manera indistinta. En el caso de la gripe el reservorio fundamental, a partir del cual se efectúa la transmisión persona a persona,

lo constituyen los individuos infectados. Sin embargo, existe una contribución importante de los animales en la difusión de la infección gripal, a través de cambios antigénicos responsables de las epidemias y las pandemias. Actualmente se admite que el virus gripal A se perpetúa en el mundo animal, principalmente en las aves acuáticas viviendo en su intestino. El pato es uno de los reservorios más importantes, pudiendo infectar al cerdo, en el cual se producen fenómenos de recombinación, intercambiando fragmentos de ácido nucleico que codificará proteínas antigénicas diferentes.

Con estos antecedentes, y dado que por el momento no existen sustancias con acción viricida, con posibilidades de amplia utilización, la actuación sobre el reservorio animal es difícil. El diagnóstico precoz, el aislamiento y las medidas higiénicas para evitar el contagio interhumano pueden tener interés en casos concretos, pero en general son poco útiles aplicados a la población general. Los mecanismos de transmisión más eficaces son el contacto directo de secreciones rinofaríngeas que se expulsan en forma de pequeñas gotas al hablar, toser y estornudar, pasando directamente de persona a persona. Constituye un importante mecanismo de transmisión, a veces no valorado, el contacto con manos contaminadas por las secreciones que transportan el virus a las mucosas receptoras. En este sentido la colocación de un pañuelo delante de la boca por parte del enfermo al toser o estornudar y el lavado correcto de manos tienen un elevado valor preventivo.

A diferencia de otras enfermedades transmisibles, especialmente de etiología bacteriana y de transmisión fecal-oral, las enfermedades víricas respiratorias se benefician muy poco de las medidas aplicadas al reservorio y mecanismos de transmisión, por tanto la actividad preventiva acentúa su actuación a nivel de las personas susceptibles.

La principal medida preventiva, aplicable a las personas susceptibles frente a la gripe, la constituye la vacunación. Su interés radica en los beneficios sanitarios y sociales que derivan de evitar o reducir la incidencia de una enfermedad de tanta repercusión colectiva.

En la actualidad existen dos tipos de vacunas antigripales: las de virus inactivados y las de virus atenuados. Las primeras pueden ser de virus enteros que son muy inmunógenas pero con reactividad en la infancia. Contienen virus A y B. Otra modalidad de las vacunas inactivadas

es la de virus fraccionados y antígenos de superficie purificados. Son menos reactivas y deberían ser las únicas utilizadas en la infancia. Las vacunas de virus atenuados son más inmunógenas, pero por su inestabilidad genética pueden revertir y producir infecciones importantes. Al igual que otras vacunas atenuadas, están contraindicadas en embarazadas y en pacientes inmunodeprimidos. De ésta existe una modificación por adaptación al frío que puede ser administrada por vía nasal.

En la actualidad se está elaborando una vacuna a base de los antígenos centrales del virus, que no experimenta la variación genética de los antígenos superficiales. Se podrá emplear en los niños, que son los principales reservorios del virus en los que puede mantenerse latente en forma asintomática.

La eficacia de las vacunas actuales es alta en niños y adultos jóvenes previniendo la aparición de la gripe en un 70% de las personas de menos de 65 años. En los ancianos y en personas con afecciones crónicas la eficacia es del 40%, pero reduce de modo importante las complicaciones gripales y la muerte.

De mucha menor importancia en Salud Pública es el tratamiento de la enfermedad por los antivíricos amantidina y rimantidina, que sólo son eficaces frente al virus A. Su administración debe efectuarse durante las primeras 48 horas de inicio de la gripe y mantenerse unos tres a cinco días como máximo para evitar la aparición de resistencias. Recientemente se ha comercializado un fármaco, el zanamivir, que actúa inhibiendo selectivamente la neuraminidasa de los virus A y B de la gripe. De este modo se impide la liberación de las partículas víricas de la célula infectada, reduciendo la propagación del virus.

El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, en el espacio de las 48 horas tras la aparición de los síntomas. Debido a que la localización inicial de la infección se produce en las vías respiratorias, el fármaco se utiliza en forma de polvo seco por inhalación, por lo que el zanamivir se deposita ampliamente a elevadas concentra-

ciones en el aparato respiratorio. El zanamivir se excreta por vía renal en forma inalterada en 24 horas sin metabolizarse. Como consecuencia de sus propiedades farmacológicas no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con alteración renal, hepática o en ancianos. Otra peculiaridad importante es que, aun administrado en períodos de unos 28 días, no altera la respuesta inmunitaria frente a la vacunación antigripal.

El tratamiento con fármacos antivíricos, aunque puede ser eficaz tiene indicaciones muy concretas. Por tanto, la principal medida de Salud Pública en la prevención de la gripe en los momentos actuales es el empleo de vacunas antigripales inactivadas y cuya composición antigénica sea la adecuada a la de los virus circulantes. En la actualidad se estudia la producción y aplicación de vacunas gripales atenuadas que podrían incrementar la inmunidad de grupo al propagarse en la población, al igual que ocurre con otras vacunas víricas atenuadas.

159 - Si bien en las epidemias y pandemias de gripe hay una intervención de los animales en la cadena epidemiológica en su fase inicial, su propagación puede considerarse enfermedad de transmisión interhumana. Por tanto, al igual que en otras enfermedades transmisibles interhumanas la vacunación proporciona no sólo una protección individual, sino también una protección colectiva o comunitaria (inmunidad de grupo) que contribuye a romper la cadena de transmisión, obteniendo resultados superiores a la suma de inmunidades individuales. Esta inmunidad colectiva protege a la comunidad del riesgo de una epidemia, confiriendo una protección indirecta a los individuos que no hayan sido vacunados como consecuencia de una contraindicación o de otra causa y hace posible la eliminación de la enfermedad cuando la tasa de inmunidad colectiva es suficiente para interrumpir la transmisión.

J. Oromí Durich

Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Barcelona.

Tratamiento del melanoma metastásico

1. Cuando a un oncólogo se le plantea la responsabilidad de tratar a un enfermo diagnosticado de un melanoma metastásico, la primera pregunta que surge es si existen actualmente tratamientos disponibles que aumenten la supervivencia y la calidad de vida de estos enfermos, en comparación a lo que puede conseguirse atendiéndolos con un programa exclusivo de cuidados paliativos. En la literatura oncológica no hay publicaciones que hayan analizado la aportación de los tratamientos con fármacos antitumorales, frente a un grupo control sin tratamiento¹.
- 5 - A pesar de que el melanoma es uno de los tumores donde puede observarse remisiones espontáneas, resultaría irrealizable poner en marcha un estudio prospectivo "aleatorizado" en el que una de las posibilidades fuese la abstención terapéutica. Esta actitud, que es compartida por la mayoría de los oncólogos, se debe a que los tratamientos con Interleukina (IL-2)² o con poliquimioterapia^{3,4}, consiguen remisiones completas de larga duración. Por haber observado en casi todas las series publicadas que con los fármacos activos comentados, tanto con quimioterapia como con inmunoterapia se consigue alrededor de un 10% de remisiones completas y un porcentaje menor de supervivientes a largo plazo, se considera que el melanoma es un tumor potencialmente curable, aunque esta posibilidad ocurra en menos de un 5% de los casos, y cuando ocurre, es en el subgrupo de enfermos con tumor predominante en tejidos blandos, en ganglios linfáticos o en pulmón^{4,5}. Por todo lo comentado, creemos que es recomendable ofrecer tratamiento a los enfermos diagnosticados de melanoma metastásico.

Una vez que se ha optado por tratar al enfermo, la segunda pregunta que surge es cual es el tratamiento más eficaz que podemos ofrecerle; y si elegimos quimioterapia, saber si hay datos que demuestren que las pautas de combinación son más activas que el uso de un solo agente. El DTIC sigue siendo después de 30 años, el fármaco de referencia en el tratamiento de este tumor. Las nitrosureas (BCNU y Fotemustine) y el Cisplatino (CDDP) tienen una actividad similar al DTIC por los datos acumulados en múltiples estudios de fase II¹. La actividad de las vincas (Vincristina, Vinblastina, y Vindesina) y los taxanos (Taxol y Taxotere), oscila entre un 13 y un 18%, algo inferior a los fármacos previamente comentados¹.

Las pautas que mayor expectación han creado estos últimos años por haber conseguido una porcentaje de respuestas entre un 40 y un 50% son la combinación DBDT (DTIC + BCNU + CDDP + TMX) también conocida como "pauta de Dartmouth"^{1,4} y la asociación de cisplatino (C) Vinblastina (V) y DTIC (D) conocida como la pauta CVD¹. Los dos estudios prospectivos que han comparado DTIC como fármaco único con la pauta DBDT, demuestran una mayor actividad para la combinación de citostáticos, pero no se traduce en ninguno de los dos estudios en un aumento de la supervivencia^{4,7}. Igualmente la asociación CVD consigue aumentar el tiempo a progresión en los pacientes tratados, pero tampoco se traduce en un aumento de la supervivencia cuando se compara con los pacientes exclusivamente tratados con DTIC¹.

Tras comprobar que las pautas de combinación de quimioterapia no han aportado un aumento de la eficacia en el tratamiento del melanoma metastásico, ha cobrado interés el estudio de una nitrosurea desarrollada en Europa. Esta nitrosurea denomina Fotemustine, que ha sido aprobada para ser utilizada en el tratamiento del melanoma metastásico en varios países de Europa, presenta una actividad similar al DTIC pero con la ventaja de tener, aparentemente, una mayor eficacia que el DTIC en las metástasis cerebrales de melanoma¹. Actualmente, se está llevando a cabo un estudio multicéntrico europeo fase III (CL-3-10036-289), que compara el DTIC con Fotemustine.

Tras observar que la poliquimioterapia no conseguía un mayor beneficio que el DTIC un grupo inglés, inició un estudio fase III eligiendo como brazo terapéutico de control el DTIC y lo compararon con una prodroga del DTIC denominada Temozolomida⁸. El estudio demostró que ambos fármacos eran similares, tanto en el parámetro tiempo a la progresión como en la supervivencia, por lo que los autores proponen la Temozolomida como una alternativa terapéutica por vía oral en pacientes con melanoma metastásico.

Otra alternativa terapéutica es la bioterapia. La IL-2 a dosis altas, es capaz de inducir un 16% de remisiones objetivas, un 6% de remisiones completas y un 4% de supervivientes a largo plazo (más de 5 años), según un análisis de 270 pacientes², pero a costa de una toxicidad que impide el uso de la Interleukina a dosis altas en la clínica oncológica de rutina. El Interferon alfa (IFN) induce entre un 12 y un 18% de respuestas con dosis que oscilan entre 3 y 18 millones, administrados 3 días a la semana. Las respuestas cuando ocurren suelen ser en pacientes con enfermedad mínima y son poco frecuentes las respuestas en metástasis viscerales. La fiebre, la toxicidad hematológica, la fatiga y otras toxicidades no hematológicas, impiden en general utilizar más de 10 millones de unidades por vía subcutánea tres veces a la semana.

Las expectativas creadas con la asociación de quimioterapia y bioterapia no fueron confirmadas en estudios fases III, donde se compararon estas asociaciones con cada una de las modalidades terapéuticas por separado. Al menos no se ha confirmado que las asociaciones de Vindesina + IFN, DTIC + IFN ni DBDT + IFN sean superiores al uso exclusivo de quimioterapia. Tampoco las asociaciones con IL-2 han sido superiores a la asociación de quimioterapia más Interleukina-2. Una de las asociaciones más prometedoras por los resultados espectaculares conseguidos en una fase II fue la combinación de CVD + IL-2 + IFN. Los resultados preliminares demuestran (en el límite de la significación estadística) que la asociación de CVD + IL-2 + IFN es mejor que la combinación CVD no asociada a bioterapia⁹.

El gran problema con estas pautas de combinación (quimioterapia y bioterapia) es saber que dosis y que secuencia de fármacos es la mejor; pues se ha especulado que al iniciar el tratamiento con quimioterapia se reduce la supresión inmune (linfocitos T supresores) y se facilita la acción posterior de la bioterapia; sin embargo, no hay datos definitivos sobre la mejor forma de utilizar la quimio-inmunoterapia, ya que según como se utilice puede ser contraproducente.

62 —
63 — En resumen, consideramos que existen tratamientos potencialmente curativos en enfermos con melanoma metastásico, especialmente con poca carga tumoral y enfermedad predominante en ganglios, tejidos blandos o pulmón. El fármaco de referencia es el DTIC y una alternativa más cómoda es el uso de Temozolomida por vía oral. Los tratamientos con Interleukina a dosis altas, tienen una actividad a largo plazo similar a la quimioterapia pero solo pueden ser utilizados en centros con dotación especial para el control de los efectos secundarios; una nueva forma de administrar la Interleukina por medio de inhalaciones nasales ha demostrado una excelente tolerancia y una especial actividad en pacientes con metástasis en pulmón y vías respiratorias altas¹⁰. Las pautas de combinación, tanto con quimioterapia o con quimioterapia e inmunoterapia, pueden contemplarse para su indicación a nivel individual por inducir un mayor número de respuestas pero no hay evidencia suficiente para proponerlas como tratamiento estándar por no haberse demostrado que aumenten la supervivencia en estudios fase III.

Tras finalizar los estudios que actualmente se están llevando a cabo con Fotemustine o con Vinorelbina¹¹, se sabrá si estos fármacos serán integrantes fundamentales en las pautas de tratamiento del melanoma metastásico. Mientras, ponemos la esperanza en los estudios de investigación que actualmente se están llevando a cabo en el campo de la terapia génica, de las vacunas, de los anticuerpos monoclonales y del tratamiento de la enfermedad subclínica.

Dr. A. Jiménez Lacave
Dra. R. Sánchez Gómez
S^o Oncología Médica
Hospital Central de Asturias
Universidad de Oviedo

Bibliografía

1. Atkin MB. The role of cytotoxic chemotherapeutic agents either alone or in combination with biological response modifiers. En: Kirkwood JM (editor) *Molecular diagnosis and treatment of melanoma*. New York, Marcel Dekker, Inc; 1998. p. 219-51.
2. Michael B, Atkins MB, Lotze T. High-dose recombinant interleukin-2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*, 1999; 17:2105-16.
3. Ahmann DL, Creagan ET, Hahn RG et al. Complete responses and long-term survivals after systemic chemotherapy for patients with advanced malignant melanoma. *Cancer* 1989; 63:224-7.
4. Fra J, Palacio I, de Sande LMG et al. Tratamiento del melanoma metastásico con la combinación DTIC, BCNU, CDDP y Tamoxifeno (DBDT): Estudio fase II del Grupo Oncológico del Norte (GON). *Oncología*, 1999; 22:422-7.
5. Coates AS and Segels W. Long term response to chemotherapy in patients with visceral metastatic melanoma. *Ann Oncol*, 1994; 5:249-51
6. Chapman PB, Einhorn LH, Meyer ML et al. Phase II multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 1999; 17:2745-51.
7. Chauron V, Nortilli R, Medici M et al. BCNU (B) cisplatin (C), dacarbazine (D) and Tamoxifeno (T) in metastatic melanoma: results of a randomized phase II study. *Proc ASCO*, 1997; 16: 495 (n 1782).
8. Middleton MR, Grob JJ, Aaron N et al. Randomized phase III study of temozolamide versus dacarbazine the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*, 2000; 18: 158-66.
9. Eton O, Legha S, Bedikian A et al. Phase III randomized trial of cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) plus interleukin-2 (IL-2) and interferon-alpha-2B (INF) versus CVD in patients (POTS) with metastatic melanoma. *Proc ASCO*, 2000; 19:552 (n 2174).
10. Enk AH, Nishan D, Rübber A et al. High dose inhalation interleukin-2 therapy for lung metastases in patients with malignant melanoma. *Cancer*, 2000; 88:2042-6.
11. Feun LG, Savaraj N, Hurey J et al. A Clinical trial intravenous vinorelbine tartrate plus tamoxifen in the treatment of patients with advanced malignant melanoma. *Cancer*, 2000; 88:584-8.

La calidad de vida en la gravedad del asma

A - El médico tiene tres razones para tratar a un paciente: prevenir la mortalidad, reducir la probabilidad de morbilidad futura y mejorar el bienestar del paciente¹. Tradicionalmente poseemos instrumentos de medida para los dos primeros objetivos pero, hasta la aparición del concepto de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y los sistemas de puntuación desarrollados para su medición, no disponíamos para el último. La CVRS se puede definir como "los efectos funcionales de una enfermedad y su terapia consecuente sobre un paciente, percibidos por el paciente"². La última frase es importante porque enfatiza que son los impedimentos que el propio paciente considera importantes.

A4 - En el ámbito de la alergología se han desarrollado escalas de puntuación específicas para rinitis³, dermatitis atópica⁴ y asma^{5,6}. Para simplificar el trabajo incluso se ha validado un mini-cuestionario para el asma autoadministrado por el paciente⁷. La evidencia actual de que los padres tienen una pobre percepción de los problemas y emociones que sufren sus niños con asma⁸, hace esencial obtener la información directamente de los niños, por lo que también se han diseñado instrumentos específicos para la infancia⁹.

Para un correcto uso en nuestro ambiente de estos cuestionarios deben estar traducidos y validados a nuestro idioma. En España se está llevando a cabo en este momento la validación de un cuestionario de rinitis y otro de asma infantil. En mi conocimiento sólo hay un cuestionario para asma validado en castellano¹⁰, con el que en nuestra experiencia se ha obtenido buenos resultados en el seguimiento de los pacientes¹¹.

En nuestros días se reconoce que la asistencia sanitaria no sólo debe focalizarse en la supervivencia del paciente (cantidad de vida), sino también en la calidad de su vida. Por ello, en personas con enfermedades crónicas (como el asma), que son sólo tratables pero no curables (generalizando), la valoración de la CVRS es aún más rele-

vante, pues la consecución de la calidad de vida mejor posible constituye el primer objetivo del manejo del paciente.

Esta nueva herramienta de trabajo que son los cuestionarios de CVRS, ¿cómo debe posicionarse dentro de nuestro arsenal de pruebas diagnósticas y de seguimiento del enfermo? Hay quien opina que constituyen un método cuantificado de completar una historia simple del paciente¹², pero creo que es más oportuno verlos como un juicio de valor que el paciente elabora respecto hasta qué punto y de qué forma su vida se ha afectado. La correlación de los valores numéricos obtenidos por cuestionarios de calidad de vida en asma con las medidas clínicas generales es sólo moderada, ya que pese a que algunos estudios dan relaciones positivas con diario de síntomas y funcionalismo pulmonar (volumen espiratorio logrado en el primer segundo - FEV₁-o pico de flujo), otros dan resultados negativos¹³. Por esto, la CVRS debe complementar y no sustituir a los parámetros a los que el médico está acostumbrado en su práctica diaria.

Cuando nos referimos a los parámetros clínicos habituales valoramos las diferencias como estadísticamente significativas, pero esto no necesariamente significa que la diferencia sea clínicamente importante. Si se asume que los cuestionarios de CVRS son un instrumento para que el médico objetive percepciones subjetivas del paciente, podemos utilizar sus respuestas en cada visita clínica para compararlas y comprobar si nuestras intervenciones terapéuticas han sido beneficiosas para él. Por eso, se ha definido la "mínima diferencia importante" como "la diferencia más pequeña en el sistema de puntuación en el dominio de interés que los pacientes perciben como beneficiosa y sugeriría, en ausencia de efectos secundarios y coste excesivo, un cambio en el tratamiento del paciente"¹⁴. Por ejemplo, en un grupo de asmáticos debía mejorar el 9% el FEV₁ para obtener una *82* mejoría clínica significativa¹⁵.

83

En las guías de consensos más recientes sobre diagnóstico y tratamiento del asma^{16,17}, la clasificación de gravedad (*steps*) se realiza a partir de los datos de la función pulmonar y los síntomas clínicos. Recientemente, en nuestra Revista se ha cuestionado la eticidad de estas clasificaciones¹⁸. En este número de la revista se presenta una escala para valorar la gravedad del asma en la que se tiene en cuenta, además de la clínica y función pulmonar, la calidad de vida¹⁸. A falta de un criterio (que se obtendrá con el tiempo en futuros estudios clínicos) para catalogar los diferentes grados de gravedad según una puntuación, esta escala parece un primer paso a la integración de la calidad de vida en la valoración de la gravedad del asma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Guyatt GH, Naylor D, Juniper EF, Heyland D, Cook D, and the evidence based medicine working group. Users' guides to the medical literature XII. How to use articles about health related quality of life. *JAMA* 1997; 277:1232-1237.
- Schipper H, Clinch J, Powell V. Definitions and conceptual issues. En: Spilker B, ed. *Quality of life assessment in clinical trials*. Nueva York: Raven press 1990; 11-24.
- Blais M. Quality of life in allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:449-454.
- Herd RM, Tidman MJ, Ruta DA, Hunter JAA. Measurement of quality of life in atopic dermatitis: correlation and validation of two different methods. *Br J Dermatol* 1997; 136:502-507.
- Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992; 47:76-83.
- Marks GB, Dunn SM, Woolcock AJ. A scale for the measurement of quality of life in adults with asthma. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:461-472.
- Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the mini asthma quality of life questionnaire. *Eur Respir J* 1999; 14:32-38.
- Guyatt GH, Juniper EF, Feeny DH, Griffith LE. Children and adult perceptions of childhood asthma. *Pediatrics* 1997; 99:165-168.
- Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res* 1996; 5:35-46.
- Perpiña M, Belloch A, Pascual LM, Diego A, Comte L. Calidad de vida en el asma: validación del cuestionario AQLQ para su utilización en población española. *Arch Bronconeumol* 1995; 31:211-218.
- Roger A. Asma i qualitat de vida: questionaris per adults, experiència pròpia. Societat Catalana d'Al·lèrgia i Immunologia Clínica. Barcelona, abril de 1999 (en premsa).
- Juniper EF. Impact of upper respiratory allergic diseases on quality of life. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:S386-391.
- Ruthishauser C, Sawyer SM, Bowes G. Quality of life assessment in children and adolescents with asthma. *Eur Respir J* 1998; 12:486-494.
- Juniper EF. Quality of life questionnaires: does statistically significant = clinically important? *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:16-17.
- Rutten van Molken MPMH, Custers F, Van Doorslaer EKA, Jansen CCM, Heurman L, Maesen FPV. Comparison of performance of four instruments in evaluating the effects of salmeterol on asthma quality of life. *Eur Respir J* 1995; 8:888-898.
- Pocket guide for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma. NIH-NHLBI 1998.
- National asthma education and prevention program. Expert panel report II; Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH pub 97-4051-A, 1997.
- Martínez Donate AP, Rubio Franco VJ, Crespo Tejero N, Contreras Serrano J, Serrano Altimiras P, De Diego Pardo P, et al. Desarrollo de un criterio empírico para la evaluación de la gravedad en el asma bronquial. *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15: 378-386.

A. Roger

Centre Roger Barri d'Asmologia i Al·lèrgia.
Barcelona.

La soja en la alimentación

D. Tomé, F. Mariotti

INA-PG, PARÍS

1- **A**limento tradicional de Asia, el grano de soja se ha convertido en Occidente en una materia prima industrial, y se emplea en la preparación de diversos ingredientes alimenticios. Esencialmente, aporta lípidos, proteínas y minerales, y algunos de sus componentes, como las isoflavonas, podrían tener efectos beneficiosos. Sin embargo, el eventual interés de estos compuestos no debe hacer olvidar el papel fundamental que tiene la alimentación equilibrada y diversificada.

La soja es una leguminosa que se introduce en los países occidentales recientemente. El desarrollo de productos derivados de la soja, adaptados al gusto occidental, se ha visto favorecido por la buena imagen que posee esta legumbre en el terreno nutricional. Es fundamentalmente en forma de ingredientes, producidos a partir del grano, como se utiliza la soja en la fabricación de alimentos industriales. Gracias al desarrollo tecnológico y económico que ha experimentado la alimentación de origen no animal, los extractos de grano de soja ocupan actualmente un destacado lugar en el mercado de productos proteicos de origen vegetal. Estos ingredientes se emplean por sus propiedades tecnológicas de tipo funcional (fijación de agua, trabazón, emulsión, textura, etc.) o por sus propiedades nutritivas (escasez de materias grasas, mayor contenido proteico). Pero la soja posee dos aspectos complementarios que merecen especial interés: su papel como fuente de nutrientes en la alimentación equilibrada, y el lugar que ocupa en el contexto de la nutrición llamada "preventiva".

LA SOJA Y SUS DERIVADOS

31- El germen de soja tiene una densidad de nutrientes relativamente baja. Son fundamentalmente el grano y sus productos derivados (ver Tabla I) los que han resultado ser una apreciable fuente de proteínas, lípidos y minerales (ver Tabla II) con arreglo a

Traducción del artículo publicado en el Institut Danone, Francia, Objectif Nutrition n.º 50 (Mars 2000).

TABLA I
COMPOSICIÓN DEL GRANO DE SOJA Y SUS PRODUCTOS DERIVADOS

Productos comercializados (100 g):

	Germen de soja	Grano de soja (crudo)	Aceite de soja	Zumo de soja
Energía (kcal)	122	416	884	33
Proteínas (g)	13.1	36.5	-	2.75
Lípidos (g)	6.7	19.9	100	1.9
- poliinsaturados (g)	3.8	11.3	37.6	0.8
Glúcidos (g)	9.6	30.2	-	1.8
Fibras (g)	-	9.3	-	1.3
Calcio (mg)	67	277	-	4
Hierro (mg)	2.1	15.7	-	0.6

	Miso	Nato	Salsa de soja (tamari)	Tempeh	Tofu (crudo)
Energía (kcal)	206	212	60	199	76
Proteínas (g)	11.8	17.7	10.5	18.9	8.1
Lípidos (g)	6.1	11	0.1	7.7	4.8
- poliinsaturados (g)	3.4	6.2	0.04	4.3	2.7
Glúcidos (g)	28	14.4	5.6	17	1.9
Fibras (g)	2.5	5.4	0	-	1.2
Calcio (mg)	66	217	20	93	105
Hierro (mg)	2.7	8.6	2.4	2.3	5.4

Ingredientes para la industria agroalimentaria (100 g):

	Harina Concentrada de soja	Harina grasa (cocida)	Harina (desaceitada)	Aislado de soja	Lecitina de soja
Energía (kcal)	332	441	329	338	763
Proteínas (g)	58.1	34.8	47	80.7	-
Lípidos (g)	0.5	21.9	1.2	3.4	100
- poliinsaturados (g)	0.2	12.4	0.5	1.6	45.3
Glúcidos (g)	31.2	33.7	38.4	7.4	-
Fibras (g)	3.8	-	17.5	5.6	-
Calcio (mg)	363	188	241	178	-
Hierro (mg)	10.8	5.8	9.2	14.5	-

TABLA II
PRINCIPALES PRODUCTOS DERIVADOS
Y EJEMPLOS DE SU UTILIZACIÓN



una alimentación variada y equilibrada. El grano de soja posee un elevado contenido proteico (alrededor del 40%). Los elementos indeseables que contiene —inhibidores de la tripsina y hemaglutininas— deben destruirse mediante técnicas de cocción tradicionales o industriales. Hay datos recientes que indican que, una vez sometida al tratamiento tecnológico adecuado, la fracción proteica posee un valor biológico satisfactorio para el ser humano, aunque sensiblemente inferior al de las proteínas de la leche. En cuanto a aminoácidos esenciales, el contenido de lisina de la soja es superior al de otros muchos productos vegetales, aunque su aporte de aminoácidos sulfurados (metionina, cisteína) es limitado. Los cereales y las leguminosas, especialmente los granos de soja, se han asociado entre sí tradicionalmente: la soja complementa a los cereales, que son deficitarios en lisina y tienen un contenido bastante alto de aminoácidos sulfurados. En la alimentación infantil se han propuesto fórmulas a base de proteínas de la soja, suplementadas con metionina, para tratar la intolerancia a la lactosa y las alergias a las proteínas de la leche. Sin embargo, el empleo de estas fórmulas es limitado, ya que existe una alergia cruzada que podría afectar al 20-30% de los niños alérgicos a las proteínas de la leche.

El grano de soja se caracteriza por tener un elevado contenido lipídico (20%). El aceite de soja, de

muy escaso consumo en los países occidentales, es fuente de ácidos grasos esenciales poliinsaturados, sobre todo de ácido linoleico y ácido alfa-linolénico. También tiene lecitinas, que podrían suponer un aporte de colina y que se emplean abundantemente como aditivo emulsionante. Los minerales que contiene el grano de soja son principalmente el calcio, el zinc y el hierro. La biodisponibilidad del calcio se ve limitada por la presencia de los ácidos fítico y oxálico. La del zinc queda también reducida por el ácido fítico. El hierro, aunque está presente en cantidades importantes, tiene una escasa biodisponibilidad. Finalmente, los fitatos pueden reducir la biodisponibilidad de estos minerales en las fórmulas para lactantes basadas en la soja.

¿POSEE LA SOJA PROPIEDADES PREVENTIVAS?

El sector industrial de la soja ya ha comenzado a realizar investigaciones con el fin de demostrar las propiedades "protectoras" que poseen ciertas fracciones del grano de esta leguminosa.

Compuestos implicados

Los compuestos estudiados se encuentran en las fracciones lipídica y proteica, en las fibras y, sobre todo, en algunas moléculas concretas procedentes de los metabolismos secundarios de los vegetales. A pesar de que la soja goza de una abundante literatura, faltan aún datos sobre muchos de sus aspectos.

La soja es fuente de fibras solubles e insolubles, cuyos efectos sobre el tránsito digestivo, la carcinogénesis cólica, la eliminación del colesterol y la glucemia son bien conocidos. Los oligosacáridos capaces de fermentar producen fenómenos de flatulencia, pero también podrían modificar, de manera beneficiosa, la flora del colon. La soja contiene isoflavonas (genisteína, daidzeína, gliceteína), fitoestrógenos que desde hace algunos años son objeto de especial atención. Estas isoflavonas tienen propiedades antioxidantes y actividad estrogénica o antiestrogénica, e intervendrían en las diversas acciones "protectoras" que se atribuyen a los extractos de soja.

Propiedades estudiadas

Desde hace muchos años se vienen estudiando las propiedades hipocolesterolemiantes de diversos

productos vegetales (y, en particular, las de la soja). Parece demostrado que la soja reduce los niveles de colesterol circulante, disminuyendo la fracción LDL (fracción aterogénica) y el cociente LDL/HDL (fracción aterogénica/fracción antiaterogénica). Este efecto reductor es tanto más importante cuanto mayores son los niveles iniciales de colesterol. Esta propiedad, sin duda, se debe en gran medida a las isoflavonas a través de sus efectos estrogénicos y/o antioxidantes, aunque también la fracción proteica de la soja parece ejercer su propio efecto. Aunque no se ha explicado claramente el mecanismo de acción, en octubre de 1999 la *Food and Drug Administration* dio su autorización para que, en Estados Unidos, los productos que contienen soja pudieran alegar un efecto reductor del riesgo cardiovascular.

El efecto de la soja en cuanto a prevención del cáncer todavía está poco claro, aunque se asociaría principalmente a las isoflavonas. El inhibidor de la tripsina de Bowman-Birk y el ácido fítico (por sus propiedades antioxidantes) parecen inhibir también la carcinogénesis, sobre todo respecto al cáncer de colon.

Las propiedades estrogénicas de las isoflavonas de la soja se están estudiando en mujeres perimenopáusicas, sobre todo con vistas a reducir los accesos de calor y la pérdida ósea. Sin embargo, en lo referente a los niños, la presencia de isoflavonas en las fórmulas infantiles a base de soja plantea dudas so-

bre el posible efecto endocrino que éstas podrían ejercer, y sobre sus consecuencias. La realidad de estos efectos, no obstante, está aún por demostrar en condiciones fisiológicas y en el seno de una alimentación diversificada (Tabla II).

CONCLUSIÓN

La soja y los productos derivados de su grano se estudian por sus cualidades nutritivas, aunque también por las posibles propiedades "preventivas" de algunos de sus componentes concretos, fundamentalmente las proteínas y las isoflavonas. Al tender nuestra alimentación a diversificarse cada vez más, el consumo de soja podría aumentar en los próximos años. Sin embargo, no hay que fiarse del efecto de la moda, debiéndose actuar con prudencia. El reciente interés despertado por las vitaminas y los minerales, y por el papel que desempeñan ciertos "micronutrientes" protectores, como las isoflavonas, se explica por el hecho de que, hasta ahora, se había concedido poca importancia a las frutas y legumbres en la alimentación diversificada. No habría que cometer ahora el error contrario y minimizar el interés nutricional de los productos animales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. A meta-analysis of effects of soy protein intake on serum lipids in human. *N Engl J Med* 1995; 333: 276-282.
2. Cassidy A, Griffin B. Phyto-oestrogens: a potential role in the prevention of CHD? *Proc Nutr Soc* 1999; 58: 193-199.
3. Lucas EW, Riaz MN. Soy protein products: processing and use. *J Nutr* 1995; 125: 573S-580S.
4. Mariotti F, Mahé S, Benamouzig R, Luengo C, Daré S, Gaudichon C, Tomé D. Nutritional value of (15N)-soy protein isolate assessed from ileal digestibility and postprandial protein utilization in humans. *J Nutr* 1999; 129: 1992-1997.
5. Setchell KDR, Cassidy A. Dietary isoflavones: Biological effects and relevance to human health. *J Nutr* 1999; 129: 758S-767S.

EDITORIAL

Resonancia magnética y colangiopancreatografía

R. Méndez Fernández

En las imágenes de resonancia magnética (RM) muy potenciadas en T2 los fluidos estáticos son mucho más brillantes que el resto de los tejidos. Esto permite obtener imágenes de las estructuras orgánicas fisiológicamente rellenas de líquido, entre ellas de los conductos biliares y pancreáticos. Esta técnica se ha llamado colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), ya que las imágenes son muy similares a las proyecciones radiográficas obtenidas tras rellenar estos conductos con contraste yodado por vía endoscópica (CPRE) o percutánea (CP).

Aunque los primeros trabajos sobre la CPRM son de principios de los años noventa (1), su uso clínico se ha expandido en los últimos años al desarrollarse técnicas de RM más rápidas y con menos artefactos que permiten obtener colangiografías de calidad en casi todos los pacientes (2).

En los trabajos recientes, incluido el que publica la doctora Alcaraz (3) en este número, la eficacia diagnóstica de la CPRM es similar a la de la colangiografía directa, sin los riesgos derivados de las maniobras invasoras, los contrastes yodados y la radiación ionizante inherentes a la CPRE y la CP. Sin embargo, estas técnicas más invasoras tienen la gran ventaja de sus posibilidades terapéuticas, ya sean curativas o paliativas. De otro lado, técnicas de imagen más disponibles y económicas como la ultrasonografía (US) o la tomografía computarizada (TC) pueden ser igualmente eficaces para el diagnóstico en muchos pacientes con patología biliopancreática. Debido a ello, el papel de la RM y la CPRM en el manejo de los pacientes con patología biliar o pancreática no está aún totalmente establecido; evoluciona y debe adaptarse a las peculiaridades de cada paciente y cada centro.

Así, por ejemplo, la CPRM es sensible y específica en el diagnóstico genérico de dilatación de la vía biliar, pero la US también lo es, por lo que, en principio, debe ser la técnica de imagen de primera elección en un paciente con sospecha clínica de obstrucción biliar. En los pacientes con dilatación de la vía biliar en los que por US o TC no quede clara la localización de la obstrucción o su etiología, una CPRM puede ayudar al diagnóstico en sustitución de una CPRE diagnóstica. De todas formas, y en líneas generales, la CPRM debe considerarse sólo como una parte del estudio por RM del paciente con obstrucción biliar. Es mandatorio incluir en la exploración imágenes potenciadas en T1 y en T2 del hígado y del páncreas y en muchos casos añadir secuencias con saturación de la grasa y contraste paramagnético endovenoso. Esto es así porque la CPRM es muy útil para determinar el nivel y aspecto de una obstrucción biliar, pero las imágenes «convencionales» de RM ayudan a establecer la causa de la obstrucción y son imprescindibles para la estadificación locorregional cuando se trata de un tumor maligno (4).

Cuando el punto de obstrucción está en la parte más distal del colédoco la situación es algo distinta. En algunos de estos pacientes en la RM se podrá diagnosticar una coledocolitiasis o una masa tumoral, pero en muchos de ellos se observa sólo una dilatación de la vía biliar hasta su porción más distal, sin otros datos para poder precisar la causa (carcinoma ampular, estenosis inflamatoria, espasmo del esfínter de Oddi, etc.). En estos pacientes la CPRE tiene cla-

Servicio de Radiología. Sección de Abdomen. Hospital Universitario «San Carlos». Madrid.

ras ventajas debido a la visión directa de la región ampular y la posibilidad de tomar biopsias o realizar manometría.

En los estudios recientes, realizados con la técnica de RM actual, la CPRM ha demostrado una sensibilidad por encima del 90% en la detección de coledocolitiasis (5). Esto implica un alto valor predictivo negativo que permite evitar la CPRE si el estudio por RM es normal. La TC y US tienen una sensibilidad mucho menor para la detección de cálculos en el colédoco; sin embargo, su especificidad es también alta, por lo que cuando se diagnostica coledocolitiasis con estas técnicas el paciente debe pasar directamente a CPRE terapéutica sin necesidad de otra confirmación. ¿Cuándo está, pues, indicado solicitar una CPRM ante una sospecha de coledocolitiasis? Parece oportuno aconsejar una CPRM a los pacientes en los que la CPRE tiene un riesgo aumentado (por ejemplo, pancreatitis aguda, mujeres embarazadas, problemas cardiopulmonares graves, etc.) o en los que la CPRE es técnicamente más compleja [por ejemplo, antecedentes de cirugía biliar o gastroduodenal (6), CPRE previa fallida (7)]. También parece razonable solicitar una CPRM en lugar de CPRE a los pacientes en los que la probabilidad de coledocolitiasis sea baja o moderada. Si por los datos clínicos o de imagen previos la probabilidad de coledocolitiasis es muy alta, la CPRE diagnóstico-terapéutica debe ser la prueba de elección.

En la colecistectomía por laparoscopia es importante excluir la presencia de coledocolitiasis. Recientemente se han desarrollado técnicas quirúrgicas que permiten valorar la vía biliar y extraer cálculos en la misma intervención laparoscópica, pero no es una práctica totalmente establecida. En este caso la CPRM puede ser útil en el cribado prequirúrgico para dirigir hacia una CPRE sólo a los pacientes que tienen cálculos en el colédoco para su extracción endoscópica previa a la colecistectomía laparoscópica (8). La CPRM sirve también para detectar variantes anatómicas de la vía biliar, como «mapa» prequirúrgico para disminuir el riesgo de lesión yatrogénica sobre la misma (9, 10).

Por lo que se refiere al estudio de los conductos pancreáticos con RM, con la técnica de CPRM actual el conducto de Wirsung se visualiza en casi todos los pacientes, aunque en ocasiones no se delimitan bien todos sus segmentos en los casos en los que no existe dilatación. En la CPRE al introducir el contraste se dilata el conducto de Wirsung y se rellenan además algunas de sus ramas laterales, lo que, unido a la mayor resolución espacial de la radiología convencional, hace que las imágenes sean de mayor calidad. Para mejorar la resolución de la CPRM algunos grupos están utilizando el estudio dinámico tras la infusión de secretina iv. De esta forma se consigue dilatar el conducto de Wirsung, mejorando su visualización, e incluso podría servir en el futuro para valorar la reserva exocrina pancreática o la dinámica del esfínter de Oddi, midiendo el volumen líquido secretado por el páncreas y la velocidad de paso al duodeno (11, 12).

La CPRM, incluso sin estimulación farmacológica, es sensible para detectar dilatación del conducto de Wirsung (13) y para valorar su morfología, por lo que está indicada en los pacientes en los que se sospeche una variante anatómica pancreática. Así, por ejemplo, en el *pancreas divisum* (14) la CPRM permite hacer el diagnóstico de forma no invasora y puede servir de ayuda al endoscopista en los casos en los que la CPRE se considere útil.

En los pacientes con carcinoma de páncreas el diagnóstico por RM se basa en las secuencias convencionales más que en la CPRM. La RM es tanto o más sensible que la TC para detectar tumores pancreáticos y se están desarrollando nuevos fármacos de contraste «específicos» para el páncreas. En la estadificación por RM de estos tumores también las secuencias clásicas son la clave para valorar la resecabilidad. La CPRM puede utilizarse como una secuencia añadida como mapa para la cirugía o el tratamiento paliativo endoscópico o percutáneo. La posibilidad de que la CPRM sirva para el diagnóstico precoz del cáncer de páncreas parece lejana, ya que el diagnóstico se basaría en los mismos signos inespecíficos empleados en la CPRE, pero con menor resolución espacial y sin la dilatación que se produce al introducir el contraste, por lo que su utilidad en el diagnóstico de pequeños tumores asintomáticos debe ser aún menor.

Estas limitaciones técnicas, así como la relativa insensibilidad de la RM para detectar calcificaciones, hacen que la CPRM sea menos eficaz que la CPRE para el diagnóstico de pancreatitis crónica. Sin embargo, puede ser una buena técnica en el seguimiento de estos pacientes para evitar realizar estudios de CPRE repetidos. Con RM y CPRM se pueden diagnosticar las complicaciones más frecuentes de la enfermedad: pseudoquistes, dilatación del conducto pancreático, cálculos intraductales, etc., ayudando de esta forma a planificar el tratamiento médico, endoscópico o quirúrgico. Con CPRM se puede en ocasiones detectar comunicación entre un pseudoquiste y un conducto pancreático, pero la sensibilidad de la CPRE es mayor.

Debe recordarse que la RM está contraindicada en pacientes portadores de marcapasos o clips ferromagnéticos intracraneales y que algunos pacientes pueden sufrir claustrofobia. Además como la CPRM es una técnica que se basa en el contraste que proporcionan los fluidos fisiológicos, presenta importantes limitaciones diagnósticas en los pacientes con aerobilia extensa. Otras limitaciones, menos importantes, con respecto a la CPRE y otras técnicas de imagen son su menor resolución espacial, dificultad para detectar calcificaciones y los posibles artefactos inducidos por vasos o clips metálicos próximos a la vía biliar (15).

En resumen, la introducción de las secuencias colangiográficas ha conseguido que la resonancia magnética tenga un papel importante en el diagnóstico de los pacientes con patología biliopancreática. La colangiopancreatografía por resonancia magnética es una técnica segura y con una eficacia diagnóstica similar a la de la CPRE. Debe servir para reducir el número de pacientes expuestos al riesgo de una CPRE diagnóstica (16), mientras que la endoscopia seguirá incrementando su campo en el tratamiento mínimamente invasivo y la obtención de muestras para el diagnóstico molecular (17) en las enfermedades biliares y pancreáticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wallner BK, Schumacher KA, Weidenmaier W, Friedrich JM. Dilated biliary tract: evaluation with MR cholangiography with a heavily T2-weighted contrast-enhanced fast sequence. *Radiology* 1991;181:805-8.
2. Fulcher AS, Turner MA, Capps GW, Zfass AM, Baker KM. Half-fourier RARE MRCP in 300 subjects. *Radiology* 1998;207:21-32.
3. Alcaraz MJ, Morena EJ, Polo A, Ramos A, De la Cal MA, González Mandly A. Valoración de la colangiografía por resonancia magnética. Estudio comparativo con la colangiografía directa. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:427-432.
4. Kim MJ, Mitchell DG, Ito K, Outwater EK. Biliary dilatation: differentiation of benign from malignant causes. Value of adding conventional MR imaging to MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2000;214:173-81.
5. Soto JA, Barish MA, Yucel EK, Siegenberg D, Chuttani R, Ferrucci JT. Magnetic resonance cholangiography: comparison to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 1996;110:589-97.
6. Pavone P, Laghi A, Catalano C, Broglio L, Panebianco V, Messina A, et al. MR cholangiography in the examination of patients with biliary-enteric anastomoses. *AJR* 1997;169:807-11.
7. Varghese JC, Farrell MA, Courtney G, Osborne H, Murray FE, Lee MJ. Role of MR cholangiopancreatography in patients with failed or inadequate ERCP. *AJR* 1999;173:1527-33.
8. Liu TH, Consorti ET, Kawashima A, Ernst RD, Black CT, Greger PH Jr, et al. The efficacy of magnetic resonance cholangiography for the evaluation of patients with suspected choledocholithiasis before laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1999;178:480-4.
9. Martin RF, Rossi RL. Bile duct injuries: spectrum, mechanisms of injury, and their prevention. *Surg Clin North Am* 1994;74:781-803.
10. Fernández F, Falcó J, Campo R, Martín J, Brullet E, Espinós J. Estudio no invasivo de variantes anatómicas de la vía biliar y pancreática mediante colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM). *Radiología* 1999;41:661-7.
11. Matos C, Metens T, Devière J, Cassart M, Metens T, Struyven J, et al. Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation. *Radiology* 1998;207:21-32.
12. Manfredi R, Costamagna G, Brizi MG, Maresca G, Vecchioli A, Colagrande C, Marano P. Severe chronic pancreatitis *versus* suspected pancreatic disease: dynamic MR cholangiopancreatography after secretin stimulation. *Radiology* 2000;214:849-55.

13. Calvo MM, Calderón A, Heras I, Durán M, Orive V, Cabriada J, et al. Magnetic resonance study of the pancreatic duct. *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:287-96.
14. Bret PM, Reinhold C, Taourel P, Guibaud L, Atri M, Barkun AN. Pancreas divisum: evaluation with MR cholangiopancreatography. *Radiology* 1996;199:99-103.
15. Watanabe Y, Dohke M, Ishimori T, Amoh Y, Okumura A, Oda K, et al. Diagnostic pitfalls of MR cholangiopancreatography in the evaluation of the biliary tract and gallbladder. *Radiographics* 1999;19:415-29.
16. Trap R, Adamsen S, Hart-Hansen O, Henriksen M. Severe and fatal complications after diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective series of claims to insurance covering public hospitals. *Endoscopy* 1999;31:125-30.
17. Devereaux CE, Binmoeller KF. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the next millenium. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2000;10:117-33.

Los servicios de urgencias ante las epidemias

T. Belzunegui Otano
Servicio Navarro de Salud.

1. Todos los años, en la época invernal, saltan a las primeras páginas de los periódicos noticias sobre la saturación de los servicios de urgencias, fundamentalmente hospitalarios, que llevan aparejados índices de ocupación de camas excesivos y necesidad incluso de desprogramar intervenciones quirúrgicas para dar ingreso a pacientes que lo precisan.

Las causas de esta disfunción deberemos buscarlas en diversos ámbitos, ya que las estrategias para solucionar estos problemas, si no queremos que sean un mero parche, tendremos que aplicarlas allá donde se localice la disfunción.

12. En primer lugar, parece evidente que hay un cambio en el concepto de "urgencia" por parte de la población, ya que de otra manera no se entiende la afluencia de pacientes en época de gripe que, salvo en casos concretos, presentan un cuadro clínico banal y que mayoritariamente podrían curarse por sí mismos aplicándose la receta y tratamiento "de la abuela".

Por otra parte, el progresivo envejecimiento de la población favorece que personas mayores y con diferentes enfermedades asociadas sean más sensibles a descompensaciones favorecidas por procesos como la gripe. Esto hace, lógicamente, que estas personas deban ser atendidas e incluso ingresadas para control de sus enfermedades de base.

Con los dos aspectos apuntados anteriormente ya hemos llegado a la conclusión de que en época de gripe nos va a cambiar, tanto cualitativa como cuantitativamente, el perfil de pacientes que deberemos atender en las diferentes áreas asistenciales con respecto al resto del año. Tendremos un aumento de la demanda asistencial que podríamos cuantificarla en un 20% y una mayor gravedad de pacientes, fundamentalmente ancianos, como hemos mencionado, que incrementarán el índice de ingresos en los hospitales asimismo entre un 15 y un 20%.

Otro dato que también se debe tener en cuenta es el área asistencial en la que deben ser atendidos los pacientes y las razones por las que se produce el trasvase de pacientes que debieran ser atendidos en sus centros de salud a los servicios

de urgencia hospitalarios con la consiguiente saturación de los mismos.

La sociedad actual ha impuesto la prisa en todos sus aspectos, y la salud no es una excepción. Cuando llega la enfermedad, queremos una atención inmediata, "de cajero automático", y cada vez más el paciente reclama una atención y exploraciones complementarias "en el día". El centro de salud no cubre en ocasiones las demandas de los pacientes, sobre todo cuando sienten su situación como urgente y, en ese momento, es la puerta de urgencias hospitalarias el lugar donde se solucionan estos problemas con la consiguiente saturación de los mismos.

La gripe invernal ha saturado los servicios sanitarios porque hoy se concibe el concepto de salud de forma errónea, viciada, identificándolo con la eficacia reparadora de la medicina.

En este punto y con la introducción que hemos hecho hasta ahora, llegamos a la conclusión de que en épocas en que hay una epidemia también se producen las siguientes circunstancias;

– Hay una mayor demanda sanitaria en todas las áreas de pacientes afectados de una amplia gama clínica (desde el típico catarro hasta la descompensación de un paciente senil con patología compleja).

– Los pacientes demandan habitualmente atención y pruebas complementarias "inmediatas".

– Hay un trasvase de pacientes desde los centros de salud hasta los servicios de urgencia hospitalarios.

Las estrategias para solucionar estos problemas serán de diferente tipo según incidan en uno u otro de los puntos, pero fundamentalmente se inscribirán en uno de los siguientes;

– Acciones tendentes a fomentar entre la población el uso racional de los servicios, para lo cual, y en el caso concreto de la gripe, tendremos que explicar en qué consiste, cómo se debe cuidar en casa, en qué casos hay que acudir al médico, etc.

catarros



- Los catarros vulgares se pasan solos en unos días.
- Basta con bajar la fiebre, beber líquidos abundantes, no fumar y tener un poco de paciencia.
- En lactantes, personas ancianas o enfermos crónicos, conviene consultar al médico.

Figura 1.

– Acciones destinadas a reorganizar la propia estructura sanitaria para dar respuesta a la demanda de los pacientes (refuerzos horarios en servicios concretos, etc.).

Los mejores resultados los vamos a conseguir con la primera acción, ya que consiste en atacar de raíz los problemas conceptuales de la población sobre la enfermedad, los autocuidados, etc. No obstante, sus dificultades estriban en que la labor de educación para la salud llevada a cabo desde el centro de salud por el médico y la enfermera requiere una inquebrantable voluntad de los profesionales sanitarios que día a día deben lanzar mensajes claros y unívocos sobre el correcto uso de los servicios.

En el caso de las epidemias, y de la gripe en concreto, se debe explicar en qué consiste el cuadro clínico, qué medidas sintomáticas existen, en qué circunstancias se debe acudir al médico de cabecera, qué pacientes son más sensibles a descompensar su patología de base, cuándo acudir a un servicio de urgencias hospitalario, etc.

En este sentido, en Navarra se ha lanzado este año una campaña en la prensa y la televisión local, así como en los propios centros de salud, que pretende transmitir esta idea. En la figura 1 podemos observar cómo un conocido dibujante de Pamplona, que tiene una tira de humor en la contrapor-

tada del diario con más tirada de la provincia, explica el proceso típico de un catarro.

Estos folletos se reparten en los centros de salud y contribuyen, en un doble sentido, a hacer más fácil el tratamiento sintomático que prescribe el médico de cabecera y a conocer el proceso de dicha enfermedad.

En la figura 2 se observa en clave de humor a un paciente haciendo uso inadecuado de un servicio de urgencias.

Como se ha dicho, esta estrategia consiste en informar a la población transmitiéndole la idea de que de poco sirve en estos casos la utilización de costosas técnicas medicoquirúrgicas de ámbito hospitalario.

Otro aspecto en que se debe incidir es el redimensionamiento de los diferentes servicios que en un momento determinado van a tener que dar respuesta a la demanda;

– Los centros de coordinación de urgencias donde habitualmente se reciben las demandas urgentes fuera del horario de funcionamiento de los centros de salud deben garantizar, no obstante, la atención a las emergencias, para lo que se deben reforzar el número de líneas telefónicas y de operadores.

– Los centros de salud y los puntos de atención continuada deben reforzar el número de profesionales y consultas, de

Acudir justificadamente a urgencias



El médico de cabecera es quien te conoce y quien tiene tu historial clínico.

Él es quien te debe atender previa petición de día y hora.

Acude a tu centro de salud sin número solo cuando tengas realmente una urgencia, lo contrario desorganiza el centro y dificulta el trabajo.

Las urgencias del hospital están para casos graves. Si acudes con cosas leves dificultas la atención de quien realmente lo necesita.

Figura 2.

Forma que todos los pacientes puedan ser atendidos en el día evitando que se desplacen a los servicios hospitalarios.

Los servicios de urgencias de los centros hospitalarios deberían reforzar, asimismo, la plantilla para dar salida en un tiempo razonable a todos sus pacientes. Especial importancia tiene en estas situaciones la zona de triage o catalogación de pacientes que permite atender inmediatamente a aquellas personas que lo necesitan. Los servicios de urgencias deben ser capaces de separar a aquellos pacientes que necesitan asistencia prioritaria de aquellos que no la necesitan.

Se deben reforzar también los servicios administrativos tanto de hospitales como de consultas externas.

Incluso en situaciones especiales, los responsables de cada servicio o ámbito deberán ser ágiles e imaginativos para dar respuesta a todo tipo de situaciones.

139

No es comprensible para la población que en un momento determinado, por mucha afluencia y necesidades de camas que pueda haber en un hospital, se desprograme una intervención quirúrgica de mayor o menor trascendencia, para la que el paciente ha podido estar esperando meses. En este caso puede ser interesante reconvertir plantas de ciertas especialidades que no sufren tanto las descompensaciones invernales (ginecología, traumatología, etc.), en plantas o camas de medicina interna, neumología, etc., dotándolas de personal auxiliar y de enfermería adecuado, o establecer puntualmente convenios de colaboración y contratar camas de hospitales privados.

En definitiva, se trata, como ya se ha dicho, de atender correctamente a todos los pacientes: a) reforzando los servicios necesarios, y b) informando previamente a la población en qué consisten este tipo de epidemias, cómo se pasan y qué tipo de pacientes necesita acudir al hospital.

155

Transfusión de sangre y Testigos de Jehová

Un juego a tres bandas

José L. Gil

A- La legislación vigente con respecto a la hemoterapia contempla de forma explícita el otorgamiento por parte del receptor de una transfusión de su consentimiento, tras haber sido informado por su médico de las ventajas y riesgos de la medida que se piensa adoptar para el tratamiento de su enfermedad. Pero, naturalmente, toda solicitud de consentimiento lleva implícita la posible negación a dicho requerimiento, lo que trae inevitablemente a colación el rechazo a la transfusión, que puede obedecer a muy diferentes causas. Dentro de los orígenes de dicha negación, las creencias religiosas manifestadas por los Testigos Cristianos de Jehová suponen quizá el más conocido, ya sea porque gozan de mayor propaganda, porque sus componentes están mejor organizados, o porque son, sencillamente, los más numerosos.

Sucede así que la aparición en un hospital de un paciente afiliado a estas características creencias pone inevitablemente en marcha una serie de alarmas, más o menos estridentes, que suelen culminar, cuando media una solicitud de transfusión, en fatigosas sesiones de negociación entre los representantes del quehacer sanitario y los de la comunidad religiosa. Muy a menudo, un juez se verá involucrado en el asunto, generalmente de mala gana, y a instancias casi siempre de alguno de los médicos que intervienen en el caso; pero muy rara vez logrará el hematólogo, siendo por ley el responsable de la actividad del banco de sangre en los centros sanitarios, escapar a dicha negociación; antes bien, la mayoría de las veces es en él en quien acaba recayendo el peso de aquella.

Puesto que parece existir la posibilidad de que se genere cierto grado de confusión en estos casos, lo que sigue es un modesto intento de sistematizar la situación, ofreciendo lo que la experiencia ha ido enseñando a quien lo escribe, y expuesto sin ningún ánimo de dogmatismo. Probablemente no se aporta aquí nada nuevo o que resulte desconocido, y quizá quepan numerosas discrepancias, pero el espíritu con que está concebida esta exposición es totalmente abierto, lejano a la polémica y dando cabida a cualquier opinión que, sin la menor duda, vendrá a ampliar y enriquecer las ideas vertidas aquí.

LAS CREENCIAS RELIGIOSAS

Tras el ingreso en el hospital de uno de los componentes de los Testigos Cristianos de Jehová y después de producirse un requerimiento de transfusión, suele presentarse antes o después al hematólogo alguno de sus familiares acompañado de una o dos personas, generalmente varones y casi siempre portadores de una cartera, que a veces, aunque no siempre, se identifican, y que suelen asumir la representación del paciente. Por su forma de expresarse, se adivina sin dificultad que se trata de algún tipo de autoridad local de la religión implicada, ya que resulta aconsejable para los miembros de esta corriente religiosa recurrir a la sabiduría de sus mayores (1).

El trato nunca es agresivo o desagradable por su parte, aunque sí a veces correoso, por cuanto puede ocurrir que se cuestione la indicación transfusional establecida, y de la cartera aludida con anterioridad surgen invariablemente fotocopias de artículos correspondientes a diversas publicaciones médicas, generalmente norteamericanas y con frecuencia conocidas y aun de prestigio, referentes al manejo de algún caso de la enfermedad de que se trate sin necesidad de haber recurrido al uso de transfusión de sangre. Siempre se encuentra la bibliografía adecuada.

No es de extrañar que sea esto así, ya que tratados de hemoterapia muy queridos del hematólogo común mencionan la autotransfusión como un medio eficaz de evitar el uso de sangre humana en la cirugía cardíaca aplicada a los Testigos de Jehová (2), si bien hay que señalar que en este caso el ejemplo se trae a colación como muestra de la utilidad de esta medida en el ahorro de sangre, con las implicaciones que ello conlleva, fundamentalmente en lo tocante a la disminución de complicaciones transfusionales, lejos de cualquier recomendación específica para su uso en casos concretos.

A menudo surgen en la conversación alternativas a la hemoterapia, entre las que puede figurar la infusión de expansores del plasma, el tratamiento con hierro o la hipotermia (3), y, modernamente, raro es que no se mencionen la eritropoyetina, los productos fluorocarbonados y las cámaras hiperbáricas. Sin olvidar la mención de aquellos hospitales en los que existen grupos de médicos especialmente sensibilizados hacia este asunto y comprometidos en ofrecer una asistencia sin sangre a los Testigos de Jehová; en este sentido, la prensa diaria recogía la creación de la llamada Unidad de Testigos de Jehová en el Hospital Clínico de Valencia (4).

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Correspondencia: J.L. Gil. Servicio Hematología Hospital Universitario Puerta del Mar. Avda. Ana de Viya, 21. 11009 Cádiz.

Puede ocurrir que salgan a relucir distintos folletos explicativos de cómo tratar sin hemoterapia las enfermedades más graves, cuadernillos escritos en variados formatos y con distinto grado de profundidad técnica (5), y todo ello deja translucir, sin la menor duda, una excelente preparación y todo un trasfondo de documentación del caso, que permite apreciar el apoyo que la organización, su llamado Comité de Enlace con los Hospitales, es capaz de aportar a la familia del paciente, cuya intervención en estas conversaciones suele ser muy escasa; generalmente, los familiares muestran un aspecto asustado, o desolado, como si se vieran inmersos en la doble desgracia que suponen la enfermedad y la amenaza de la transfusión.

La pregunta inevitable es: ¿de dónde arranca este pavor hacia el uso terapéutico de la sangre? Y la respuesta está nada menos que en la Biblia. En el libro del Levítico, donde Yavé da a su pueblo todas las reglas que han de ser observadas en los rituales religiosos y en la conducta general, se explica claramente (capítulo 17, versículos 9-13 y posteriores) cómo, al hacer los sacrificios, han de ser procesados los animales y sus vísceras ante el altar, y son muy tajantes las referencias a la sangre, que en ningún caso será ingerida, porque la sangre es la vida; la prohibición de comer sangre es mencionada de modo muy explícito y, naturalmente, la transfusión, aunque quizá fuera poco conocida en los tiempos de Yavé, es en la actualidad un excelente sucedáneo a la ingestión. La sangre ha de ser derramada, y la carne exangüe es ya pura y apta para ser ofrecida a Yavé. Y Yavé expulsará de su lado sin misericordia a quienes no cumplan fielmente estos mandatos, según asegura el libro.

Se trata, pues, de una creencia religiosa hondamente arraigada en la conciencia de los creyentes, cuya fe no debe el médico poner en cuestión. La posibilidad de que los familiares del paciente accedieran privadamente a autorizar la transfusión, de no hallarse arropados o rodeados por sus asesores religiosos, suele pertenecer al terreno de la especulación, ya que rara vez se da la ocasión de aislarlos y, con todo, no es raro que dentro de la propia familia surjan diferencias en cuanto a la intensidad de las creencias y, secundariamente, al grado de rechazo a la hemoterapia, ya que en materia religiosa se da gran variedad en cuanto a la piedad de cada cual.

Pero una cosa es real: no siempre se da al paciente la opción a ser quien decida por sí mismo, y si así llegara a suceder, la decisión es adoptada dubitativamente y sin mirar a la cara del médico, sino del cónyuge o de los representantes religiosos, que suelen hallarse presentes.

EL AMBITO JUDICIAL

El Comité Hospitalario de Transfusión que preside en su hospital quien esto escribe, tuvo la oportunidad de celebrar hace algunos años una reunión en la que tomaban parte, además de algunos componentes de dicho Comité, miembros del equipo de dirección del hospital, fiscales, médicos forenses y jueces. La nutrida sesión fue convocada precisamente a requerimiento de alguno de estos últimos, que querían adquirir información acerca de la cuestión del rechazo a la transfusión por parte de los Testigos de Jehová dada

la frecuencia con que son consultados o se ven en la tesitura de intervenir en algún caso.

Se trataba de elaborar, si fuera posible, una especie de protocolo o guión sobre el que basar una decisión judicial, ya que con frecuencia un juez desconoce muchos de los aspectos que rodean un determinado caso que requiere transfusión, y puede verse metido en un lío al tener que emitir en brevísimo plazo un dictamen en un caso grave; y a nadie se le escapa que la gravedad siempre es alta en cualquier situación que requiere hemoterapia, sea cual sea la condición clínica o las circunstancias del paciente.

Más adelante, transcurridos muchos meses, el presente autor acudió, esta vez sólo y en su calidad de presidente del aludido Comité, a una entrevista solicitada por el Juez Decano, en presencia de algún otro juez, el médico forense de guardia y el fiscal, para desarrollar la misma idea y llegar a culminar el propósito inicial de unificar los criterios en la medida de lo posible, ofreciendo a los jueces unos conocimientos que les facilitasen sus decisiones en casos concretos, y a los médicos unas directrices de cómo manejar el rechazo a la transfusión, que, como se señalaba más arriba, es mucho más llamativo y frecuente en el caso de los Testigos de Jehová.

Ambos intentos resultaron, en último extremo, fallidos. Y no fue por causa, precisamente, de los médicos, que hubieran visto con agrado tanto la emisión de unas guías sobre su actuación ante el rechazo transfusional, cuanto la consecución de algún tipo de garantía judicial de que nada les iba a ocurrir si forzaban una transfusión, en aras de su obligación profesional de combatir la enfermedad. Fueron las encontradas posturas de los jueces las que no permitieron seguir por el camino que se insinuaba, ya que entre ellos, si bien existe cierto grado de confusión en un terreno del que admiten desconocer numerosos detalles, se dan, básicamente, dos tipos de posiciones:

Por un lado, existen aquellos jueces que se muestran deseosos de adquirir nociones que les permitan formarse una idea propia de la situación que se genera cuando un médico solicita una opinión acerca de lo que debe hacer ante un rechazo a la transfusión que ha indicado, o directamente, un mandato judicial. El juez consultado se siente a veces indefenso, y recurre al fiscal, que no es más conocedor del asunto que él mismo, o al médico forense, que la mayor parte de las veces, no dispone de información clínica suficiente, tanto más cuanto que este tipo de situaciones suelen plantearse con apremio, pidiéndose una decisión rápida o inmediata.

Y por otro lado, están los jueces que opinan, no sin razón, que es el médico quien conoce el caso que tiene delante, y quien debe saber qué hacer; su responsabilidad, por otro lado, ha sido cuidadosamente analizada en el aspecto jurisdiccional (6). Si a raíz de esa actuación médica se produjera una denuncia, ya sabrá el juez estudiar adecuadamente el caso para ver si es o no constitutivo de algún delito punible; de otro modo, el juez no tiene por qué intervenir en el manejo de una determinada situación clínica, ni tiene criterio para señalar cuál debe ser la actitud terapéutica del médico.

Así, y a título de ejemplo, en un auto judicial de que dispone el autor, originado tras el rechazo a la transfusión

por una paciente perteneciente a los Testigos de Jehová con un embarazo extrauterino roto, la juez indica en su razonamiento jurídico: "No es clara la competencia de quien provee para decidir respecto a la pretensión articulada: ningún hecho que pudiera considerarse constitutivo de infracción penal se ha producido aún, de modo que lo que se pretende en realidad es obtener un "visado judicial" que eventualmente asegure la impunidad de una actuación, respecto de la que la parte infiere que se pueden deducir consecuencias penales" (transcripción literal).

Dicho en otros términos, y así es en efecto, en el terreno judicial no cabe la profilaxis, que es muchas veces lo que el médico busca: una especie de autorización del juez para que él actúe como cree que debe hacerlo, aun violentando las creencias o la voluntad del paciente. A un buen número de jueces les incomoda, les resulta molesto ser consultados desde el hospital por las razones señaladas, y así lo manifestaron en la reunión aludida con anterioridad sin dejar ningún resquicio a la duda.

Para la mentalidad médica, a menudo tendente al pragmatismo, para tener libertad de elección o de creencias hay que tener vida, y para preservar la vida es necesario, en este caso, transfundir, luego el criterio primordial es el de mantener vivo al enfermo. Así de claro lo vemos, y también así lo ven los jueces, que cuando son requeridos y se ven forzados a emitir una resolución suelen hacerlo a favor de la opinión médica, señalando que el sistema sanitario compete el velar por la salud, y es por tanto garante de este bien en aquellos que recurren a él.

Naturalmente, todo esto es válido para pacientes adultos que han expresado su negativa ante la solicitud de consentimiento informado. Cuando se trata de niños hay unanimidad de criterio y de actuación entre los jueces: si el médico informa de la situación y solicita orden judicial para proceder a la hemoterapia en contra de la voluntad de los padres, la obtiene inmediatamente del juez en todos los casos.

EL PAPEL DEL HEMATOLOGO

Aunque quizá no lo sepa, o no repare en ello, el hematólogo es posiblemente el más fuerte de los tres pilares en que asienta la situación descrita, ya que es de los tres quien posee mayores conocimientos y criterio acerca de la medida terapéutica que se ha optado por aplicar. Y en aras de esa fortaleza de espíritu, debe ser también el que actúe con mayor serenidad, y debe saber en todo momento afrontar el caso.

En ningún momento parece aconsejable el enfrentamiento con las creencias religiosas, ni debe en modo alguno buscarse su discusión; la función del médico no es convencer a nadie en este terreno. Tampoco parece recomendable echar por tierra sin más las opciones terapéuticas a que se aferran los interlocutores como alternativas a la transfusión, que pueden ser discutidas con claridad, aunque brevemente, adaptándolas a las condiciones del caso. Así, dado que la mayor parte de las veces la transfusión se plantea con carácter urgente, la eritropoyetina o el hierro no tienen una clara aplicación, ya que resultaría inútil ante, por ejemplo, la hemorragia de un embarazo extrauterino; las cámaras hiper-

báricas no están en uso en los hospitales de forma sistemática, la autotransfusión no se puede improvisar, ni es factible en todos los casos.

El hematólogo ha de hacer gala de un escrupuloso respeto a las creencias de sus interlocutores, y también a las decisiones del paciente, manifestándose dispuesto a garantizar que en ningún momento atropellará la voluntad, mucho menos la fe, de nadie, de no ser estrictamente necesario, y puede empeñar en ello su palabra, con lo que obtendrá sin duda un valioso acercamiento y se ganará el respeto de la otra parte con facilidad.

Pero al mismo tiempo, y con la misma seriedad, sabrá exigir el mismo respeto para los medios terapéuticos de que dispone su hospital, y deberá dejar explícita la idea de que su ayuda es requerida, y está dispuesto a darla, pero no se le pueden exigir condiciones que no pueda cumplir (sería absurdo pedir a los bomberos que sofocaran el incendio de nuestra casa, pero que no se les ocurriera ensuciar la alfombra del salón en sus maniobras, aunque para ello dispongamos de unos calzos con que cubrirse las botas). Pero sí es muy cierto, y lo sabemos bien los hematólogos, que un gran número de las transfusiones que se administran pueden ser totalmente prescindibles; estos casos vienen a ser la demostración palmaria de tal aserto.

De modo que la negociación ha de establecerse en estos términos, y culminar señalando, como en el último caso vivido por el que suscribe, que si los familiares o allegados al paciente conocen un hospital en el que se comprometen a manejar el caso de que se trata sin transfusión, cosa imposible de asegurar en el nuestro, deben acudir allí cuanto antes con el paciente; nosotros les daremos a los médicos de aquel centro cuantas informaciones nos sean requeridas para facilitar en lo posible la evolución favorable del caso, ya que nuestro fin último es obtener el mayor beneficio posible para el paciente, y en el menor tiempo.

En suma, estamos de parte del paciente, no en su contra, pero en la misma medida se debe ser respetuoso con nuestros medios terapéuticos, más aun cuanto que ha sido el paciente quien ha venido en busca de nuestro tratamiento, sin haber sido llamado por nosotros para imponérselo. Y con el criterio aludido anteriormente, estamos en condiciones de saber que se puede asumir, con razonable realismo, una intervención compleja y cruenta, pero con posibilidad de autotransfusión, incluida la cirugía cardíaca, mientras quizá es una temeridad garantizar que se puede tratar con éxito una leucemia, u otra patología intrínseca de la fábrica de sangre, sin que se requiera en ningún momento recurrir a la hemoterapia.

Y en cuanto a los jueces, salvo que se trate de un menor con padres irreductibles, quizá lo más prudente es ignorarlos en la medida de lo posible, o reservarlos para el final del trayecto. Si el hematólogo hace bien las cosas, no precisa ninguna orientación desde el terreno judicial en su trabajo, y solo en un caso extremo, de verdadero riesgo vital y llevadas las cosas a términos cerriles, se puede recurrir al teléfono y el fax para obtener de un juez de guardia un documento que servirá, más que nada, para amedrentar a los oponentes a la transfusión.

No es buena medida, ni parece lógica, actuar en medicina a golpe de criterio judicial, y, por otro lado, ningún juez, en

ningún caso, ha condenado a un médico por transfundir sin consentimiento: la defensa del estado de necesidad y la urgencia vital siempre vendrán en nuestra ayuda; a la recíproca, tampoco un médico recurre fácilmente a la denuncia ante el juez de quienes se oponen a una transfusión que él considera vital, medida que podría también ser adoptada en caso de evolución fatal del paciente grave cuyos familiares rechazaron la hemoterapia.

Así pues, el hematólogo atravesará varias veces a lo largo de su carrera profesional el rechazo a una transfusión por parte de los Testigos Cristianos de Jehová, es simple-

mente cuestión de tiempo, y en esos momentos debe asumir con paciencia la situación, sabiendo que, con un mínimo tacto, está capacitado para resolver el caso con sus propios recursos naturales, sin tener que acudir sistemáticamente al juez; si ha de llegar a esta solución, cuenta con la casi total certeza de que su requerimiento de mandamiento judicial para proceder a la hemoterapia será resuelto sin grandes dificultades, y, en el último y peor de los extremos, de producirse alguna denuncia contra él por transfundir al enfermo, la probabilidad de evolución desfavorable de su situación en el terreno judicial es prácticamente nula.

339

REFERENCIAS

1. Anónimo: Hospitalización ¿Qué entraña para usted? *Despertad*, 8-Mar-1991; 3-13.
2. Mollison PL. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 6ª ed, cap 5. Blackwell, Oxford, 1979.
3. *How can blood save your life?* Ed Watchtower Bible and Tract Society of New York; 1990.
4. Del Burgo PG. Cirugía sin transfusiones. *Levante*, 7-Nov-92.
5. Dixon JL, Smalley MG. Jehova's Witnesses. The surgical/ethical challenge. *JAMA* 1981; 246: 2471-2472.
6. Ruiz Vadillo E. La responsabilidad civil y penal de los profesionales de la medicina. *Actualidad Penal* 1994, 27:499-519.

¿Hacia dónde se dirige la investigación sobre fibrilación auricular?

Francisco García-Cosío

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid.

INTRODUCCIÓN

17 - En los últimos años del siglo XX la cardiología ha redescubierto la fibrilación auricular (FA). Las arritmias ventriculares son tratadas con éxito con el desfibrilador implantable, las taquicardias por vías accesorias e intranodales y el mismo flúter auricular pueden ser eliminados con radiofrecuencia aplicada con catéteres, con lo que la FA se convierte en la última frontera de las arritmias. Además, la FA representa un enorme mercado potencial, lo que atrae muchos recursos hacia su investigación. Nuevos fármacos, marcapasos, desfibriladores y métodos de ablación lineal o focal son desarrollados continuamente, pero el éxito parece esquivo o cuanto menos parcial. Cada paso plantea más preguntas de las que responde y hay una cierta confusión conceptual. Resulta oportuno volver a la base del problema y empezar por preguntarse qué sabemos de la FA.

EL MECANISMO DE ACTIVACIÓN EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

18 - La definición de FA depende hoy por hoy sólo del electrocardiograma (ECG); se denomina FA a un patrón continuo e irregular de ondas auriculares. El mecanismo no ha sido estudiado en humanos y dependemos de modelos animales y matemáticos para su comprensión. Cada vez parece más probable que pronto tendremos que dividir la FA en varios tipos de arritmia con mecanismos y sustratos diferentes.

La reentrada por múltiples ondas

Los estudios experimentales y modelos informáticos diseñados por Moe hace 40 años¹, y confirmados por los estudios de cartografía de Allesie², son todavía la base para aceptar la reentrada con múltiples frentes simultáneos (*multiple wavelets*) como el mecanismo de

la FA. Todo el miocardio auricular participa en el mantenimiento de frentes simultáneos de activación que continuamente giran, se dividen, se fusionan o se extinguen (fig. 1A). Un circuito simple de reentrada, como el flúter, se estabiliza por un obstáculo central, sea orgánico o funcional y el mantenimiento de la activación depende de la *longitud de onda* (período refractario \times velocidad de conducción) y del *tamaño del circuito*^{3,4}. En la FA la presencia de múltiples frentes añade una complejidad mucho mayor. No hay estabilidad en torno a ningún obstáculo, sino que cada onda de activación condiciona el curso de las que la suceden, alterando la refractariedad y la velocidad de conducción o creando transitoriamente obstáculos funcionales. La FA se mantiene en función de la probabilidad de que en cada momento se forme un número de

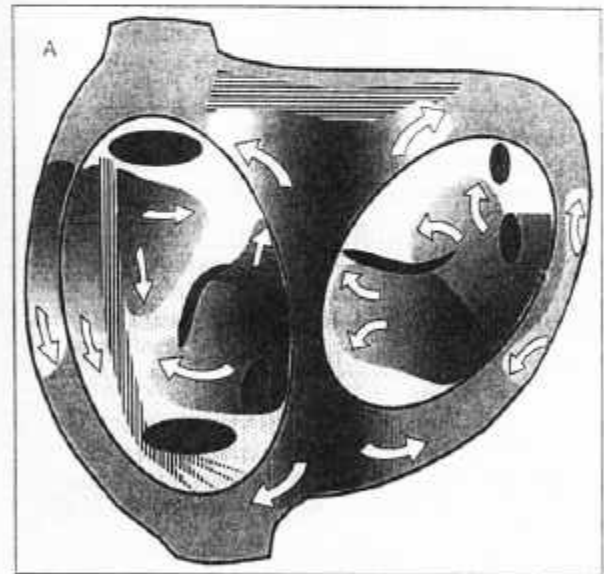


Fig. 1A. Representación esquemática de la fibrilación auricular por reentrada múltiple. Las aurículas se representan en una visión oblicua anterior izquierda. El endocardio se representa punteado, dentro de los anillos tricúspide (izquierda) y mitral. Se representan los orificios de las venas cavas, seno coronario y venas pulmonares izquierdas como orientación. Las zonas sombreadas representan frentes («ondas») de activación que progresan en la dirección de las flechas, dejando tras de sí una zona de refractariedad (oscura). Hay zonas de bloqueo funcional (líneas negras) que obligan a girar a los frentes. El haz de Bachmann y la cresta terminal (rayado) pueden ser obstáculos a la conducción en sentido transversal.

Correspondencia: Dr. F. García-Cosío, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Getafe, Ctra. de Toledo, km 12,5, 28905 Madrid.

(Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1318-1324)

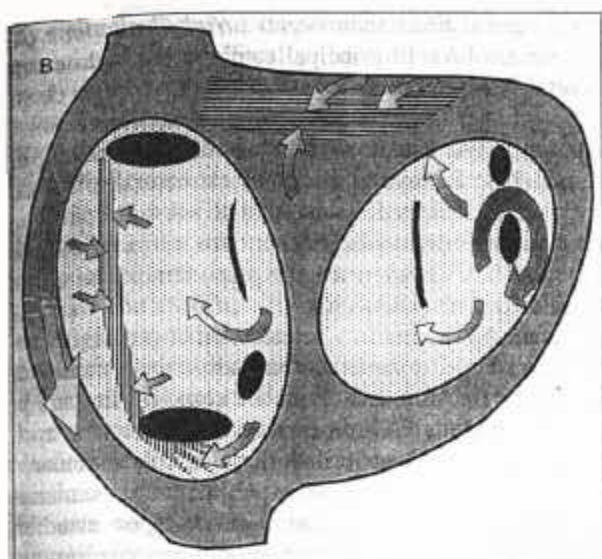


Fig. 1B. Esquema representativo de conducción fibrilatoria. Existe un solo circuito de reentrada fijo, que arbitrariamente se ha situado en torno a una vena pulmonar inferior izquierda. La activación se propaga girando en torno a obstáculos funcionales (líneas negras) incluyendo la anisotropía del miocardio en el haz de Bachmann o la cresta terminal (rayado).

47- nuevos frentes igual o mayor que el que se extingue; es un proceso caótico, en el sentido de estar determinado por múltiples factores en una lógica no lineal⁵. La formulación matemática y la construcción de modelos informáticos del proceso fibrilatorio necesitará utilizar programas de *análisis de elementos finitos*, capaces de computar la interacción de múltiples variables, incluyendo geometría real, a lo largo del proceso.

La activación en espiral

La activación en espiral o rotor (*vortex*) es un interesante desarrollo teórico del mecanismo de reentrada, al que ha contribuido de modo importante el grupo de Jalife⁶. La activación gira como un remolino, sin un obstáculo central, debido a una menor excitabilidad en su centro de giro que hace la conducción más lenta que en la periferia (fig. 2) y puede producirse en medios homogéneos, en contraste con la necesidad de una *dispersión* de la refractariedad para la reentrada por ondas múltiples de Moe¹. Un patrón irregular en el ECG podría ser producido por múltiples rotores simultáneos o por un rotor único con centro de giro migratorio⁷. El modelo espiral puede ayudar a entender algunos efectos de los fármacos antiarrítmicos debidos a la depresión de la excitabilidad y no a cambios del período refractario⁸.

Reentrada tridimensional

En la hipótesis clásica de las *múltiples ondas* se considera que todo el grosor del miocardio auricular



Fig. 2. Esquema de un rotor de activación reentrante espiral. Las flechas marcan el progreso del frente de activación. La velocidad de giro es inferior en el centro porque aquí se encuentra una zona de baja excitabilidad provocada por el anterior paso de la activación (zona oscura). No hay ningún obstáculo central, anatómico ni funcional.

se activa simultáneamente, de modo que los frentes de activación se mueven e interaccionan en sólo dos dimensiones¹; sin embargo, la realidad parece más compleja. En las cartografías epicárdicas de FA se han encontrado patrones de activación centrífuga radial, aparentemente focal^{2,9}, que se explican como la emergencia de frentes de activación *profundos*, no detectables desde la superficie epicárdica. En la aurícula derecha la estructura endocárdica de los músculos pectíneos puede ser una vía para esta activación reentrante en profundidad¹⁰ (fig. 3). En la aurícula izquierda se ha descrito una estructura miocárdica compuesta por varias capas celulares con distinta orientación espacial¹¹ que potencialmente pudiera también dar origen a circuitos de reentrada *tridimensionales*. Esta tercera dimensión de la reentrada auricular es otro factor a tener en cuenta a la hora de diseñar estrategias de ablación en líneas o compartimentación.

Conducción fibrilatoria

En los trabajos iniciales sobre la inducción de FA con aconitina ya se describieron las diferencias entre *conducción fibrilatoria* y FA¹². La *conducción fibrilatoria* consiste en la conducción irregular, con trayectos cambiantes, de una activación regular cuyo ciclo de descarga es tan corto que no permite la recuperación completa del miocardio circundante (fig. 1B). El concepto es similar al de la *conducción aberrante dependiente de la frecuencia*. En apariencia es una fibrilación, pero cuando el foco desaparece la activación se interrumpe, porque hay un origen localizado de la activación. Por contra, la FA es un proceso autosostenido que, aunque haya sido desencadenado por una descarga focal, persiste al hacer desaparecer el foco iniciador. Recientemente se ha demostrado conducción fibrilatoria en modelos experimentales de reentrada

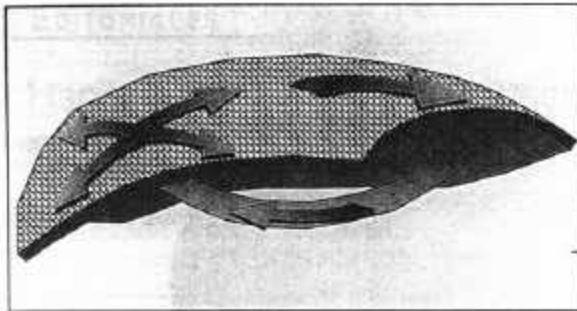


Fig. 3. Esquema representativo de reentrada tridimensional utilizando un músculo pectíneo de la aurícula derecha. La emergencia en superficie del frente de activación que llega por el músculo papilar muestra un patrón centrífugo radial, de apariencia focal.

focal (*microrreentrada*)¹³, y en estudios de FA experimental el grupo de Jalife¹⁴ ha descrito rotores localizados en la aurícula izquierda como origen de activación irregular del resto del miocardio auricular. Estos hallazgos reflejan la necesidad de no considerar un solo mecanismo para el ECG de FA, abren la puerta a una mejor comprensión de los efectos de los fármacos antiarrítmicos y quizá puedan llevar al diseño de intervenciones de ablación más localizadas y más efectivas.

Clasificación de la fibrilación auricular por cartografía local

La demostración de reentrada *tridimensional* y de actividad focal con conducción fibrilatoria subraya la cautela necesaria para la interpretación de estudios basados en la cartografía localizada a una porción determinada de las aurículas, especialmente la derecha^{9,15,16}. De estos estudios han emanado clasificaciones de la FA basándose en su complejidad local, cuya significación debe cuestionarse, ya que no se descarta conducción fibrilatoria y, en cualquier caso, parece que la aurícula izquierda es más importante para el proceso fibrilatorio¹⁷. Recientemente se han desarrollado sistemas de cartografía sin contacto directo con el endocardio¹⁸, capaces de registrar continuamente la activación de una cámara cardíaca completa cuya aplicación al estudio de la FA podrá arrojar datos de interés.

SUSTRATO Y REMODELADO

Remodelado eléctrico en la fibrilación auricular

En un experimento reciente el grupo de Allesie ha demostrado que en cabras normales la estimulación rápida no produce FA, pero si se mantiene la estimulación rápida durante días o semanas, un 80% de los animales desarrolla FA, que en la mayoría es permanente¹⁹. Este proceso de hacer las aurículas vulnerables a FA se ha llamado *remodelado* y se ha resumido en la

frase «atrial fibrillation begets atrial fibrillation» (la FA lleva a FA). El principal cambio observado es un acortamiento del período refractario con pérdida de su adaptación a la frecuencia, que es reversible al interrumpir la FA. Estudios posteriores demostraron que el remodelado incluye alteraciones estructurales²⁰, y de los canales iónicos de la membrana²¹. A corto plazo se produce una dispersión de períodos refractarios que favorece la reentrada y a largo plazo también se altera la velocidad de conducción²². Se atribuye una gran importancia a la sobrecarga de calcio en la génesis del remodelado²³. El remodelado ha dado nuevo impulso a la idea de la cardioversión precoz como medio para la prevención de la FA crónica y, de alguna manera, apoyó la creación del desfibrilador implantable auricular.

La dificultad de realizar experimentos de semanas de duración ha hecho que varios grupos estudien los efectos de la estimulación auricular rápida durante minutos²⁴⁻²⁶, lo que han denominado también *remodelado*. Hay que ser muy cuidadoso a la hora de interpretar la bibliografía así generada, ya que se están tratando fenómenos distintos.

Sustratos anatómicos

No obstante, la historia clínica de la FA enseña que en la mayoría de los casos se inicia sin un precipitante reiterado, como el causante del remodelado eléctrico experimental, y estudios ya antiguos demostraron la presencia de sustratos anatómicos²⁷ y electrofisiológicos²⁸ estables. Estudios recientes del grupo de Nattel²⁹ han demostrado una sobrecarga hemodinámica crónica de la FA a través de fibrosis intersticial y alteración de la conducción, sin cambios en el período refractario. Los estudios biopsicos de Aimé-Sempé et al³⁰ apoyan la presencia de muerte celular y otras alteraciones en la FA humana en presencia de cardiopatía orgánica. La posible relación de los sustratos anatómicos con la susceptibilidad al remodelado eléctrico o con la aparición de iniciadores (*triggers*) aún no está establecida.

ORIGEN FOCAL DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Haïssaguerre et al fueron los primeros en describir casos de FA paroxística debidos a descargas focales repetitivas desde las venas pulmonares, que podían ser curados por medio de la ablación del foco de origen³¹. Otros autores han descrito focos fuera de las venas pulmonares, incluyendo la cava superior, el seno coronario o la pared libre auricular³². El estudio anatómico de las venas pulmonares ha demostrado la presencia de manguitos de miocardio que se extienden en una longitud variable, especialmente en las venas pulmonares superiores, con propiedades electrofisiológicas especiales, incluyendo automatismo espontáneo y capacidad de generar respuestas repetitivas por pospo-187

128
 tenciales precoces³³. Esta definición clara de la FA paroxística de origen focal se ha difuminado con el intento de extender esta patogenia a todas las FA paroxísticas, con y sin cardiopatía asociada, e incluso a la FA crónica establecida³⁴. Se propone la ablación de focos productores de una sola extrasístole y hasta la ablación de áreas con potenciales «rápidos», en ausencia de extrasístoles, por considerarlos característicos del miocardio de las venas pulmonares³⁵. Se ha considerado focal la FA en la que se identifican 3-4 focos de origen en distintas venas pulmonares y/o pared libre auricular. En este momento el origen focal de la FA abre una posibilidad terapéutica para pacientes bien seleccionados, con episodios muy frecuentes, casi diarios, de FA y extrasístolia auricular frecuente y/o fácilmente inducible, de origen localizado. Es probable que en pacientes con cardiopatía significativa el papel de los focos precipitantes sea de una importancia relativa, predominando el sustrato miocárdico difuso. La selección de pacientes es importante porque la ablación con radiofrecuencia en las venas pulmonares puede producir complicaciones graves, como embolias sistémicas, hemopericardio y obstrucción venosa con hipertensión pulmonar³⁶.

PAPEL DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

La estimulación vagal ha sido un método clásico para producir FA en el laboratorio y Coumel definió una FA «vagal», de incidencia nocturna, relacionada con bradicardia³⁷, concepto que ha permanecido hasta hoy, aunque sus límites no son tan definidos como se quisiera. Estudios más recientes sugieren, sin embargo, un papel menos claro del vago³⁸ y una mayor importancia del sistema nervioso simpático de lo que se ha creído hasta ahora³⁹⁻⁴². Aún queda mucho camino por recorrer para comprender las complejas interacciones del vago y el simpático y su efecto arritmogénico sobre el sustrato y los iniciadores de la FA.

SORPRESAS Y LECCIONES DE LOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

En los últimos años se ha consolidado el potencial terapéutico de los fármacos bloqueantes de canales de Na (acción clase IC). En preparaciones experimentales se ha comprobado que el efecto está relacionado con una prolongación de la longitud de onda, que debida a la mayor prolongación del período refractario que a la disminución de la velocidad de conducción hace que el efecto sobre la longitud de onda sea impredecible⁴³⁻⁴⁵. Estudios más recientes sugieren que la depresión de la excitabilidad miocárdica puede desempeñar un papel antiarrítmico al impedir los giros cerrados de los frentes de activación⁴⁶. No obstante, no es el único hallazgo que pone en cuestión una relación simple de refractariedad y longitud de onda con el efecto antiarrítmico

de un fármaco. Los nuevos fármacos con efecto casi exclusivamente prolongador del potencial de acción y del período refractario (acción clase III)⁴⁶ han demostrado ser mucho más eficaces en el flúter que en la FA^{47,48}. Existe una tendencia en la bibliografía a mezclar los efectos sobre una y otra arritmia⁴⁹, lo que puede ocultar los modestos efectos sobre la FA. La actitud opuesta, es decir, buscar las causas de la diferencia de efectividad en el flúter y la FA podría ayudarnos a entender también mejor los mecanismos de ambas arritmias⁵⁰.

PREVENCIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR CON MARCAPASOS

Animadas por el efecto preventivo de la estimulación auricular crónica en pacientes con enfermedad del nódulo sinusal⁵¹, se han desarrollado líneas que investigan la prevención de FA por medio de estimulación auricular en ausencia de bradicardia asociada. Es interesante constatar que, tras el fracaso de la hipótesis extrasistólica en las arritmias ventriculares, el papel de las extrasístoles se reanima actualmente con la FA. Con el fin de suprimir las extrasístoles se han desarrollado algoritmos basados en aumentos de frecuencia y en la supresión de pausas postextrasistólicas. Hasta el momento no ha habido resultados positivos en este sentido⁵².

En pacientes con FA asociada a bloqueo del haz de Bachmann en el ECG⁵³ se ha postulado la *resincronización auricular* por medio de la estimulación simultánea de ambas aurículas, colocando un segundo electrodo en el seno coronario. Tras algunas experiencias iniciales alentadoras, el primer estudio controlado no ha dado resultados positivos⁵⁴, que quizá no es de extrañar, ya que no se conoce bien la base anatómica y electrofisiológica del bloqueo de Bachmann y la estimulación biauricular podría, al menos en teoría, aumentar la dispersión de la activación en algunos casos, al añadir un nuevo frente de activación.

Una contribución importante de los ensayos de prevención de FA con marcapasos es que la memoria de estos dispositivos permitirá en el futuro conocer mucho mejor los mecanismos de iniciación y terminación de estas arritmias, y con ello quizá se puedan diseñar estrategias terapéuticas y preventivas más racionales⁵⁵.

SOLUCIONAR EL PROBLEMA AUNQUE NO SE COMPRENDA

Algunas técnicas terapéuticas propuestas pasan por alto las causas de la FA y se dirigen a hacerla inviable o a interrumpirla. Son conceptos muy interesantes, aunque no nos ayuden a progresar en la comprensión de las causas y, por tanto, en la prevención de la FA. 236

La técnica del laberinto (maze)

137 El éxito de la ablación con radiofrecuencia en el flúter creó la ilusión de poder reproducirlo en la FA. En ésta, como en muchas otras áreas, los electrofisiólogos se basaron en la experiencia previa de los cirujanos e intentaron reproducir la intervención de Cox, que divide el miocardio auricular en «corredores» por medio de cortes lineales⁵⁶⁻⁵⁸. Cada corredor está abierto en un extremo para recibir la activación del ritmo sinusal, pero cerrado en el otro extremo para impedir el retorno (reentrada) de la activación; por eso se llama la intervención del *laberinto (maze)*. La posibilidad de llevar a cabo este tratamiento por medio de catéteres es atractiva, ya que lo haría aplicable a un gran número de pacientes. Sin embargo, se han encontrado problemas técnicos por el momento insalvables. La manipulación precisa de los catéteres en la aurícula izquierda es difícil y la realización de líneas de ablación transmurales y continuas es casi imposible en una sola intervención. Se ha llegado a eliminar la FA con ablación lineal de aurícula izquierda, pero a costa de múltiples intervenciones para el tratamiento de recurrencias o de taquicardias reentrantes por líneas incompletas, además de una tasa significativa de complicaciones graves (accidentes embólicos y hemopericardio)^{59,60}. En el aire quedaría la cuestión del efecto de la ablación en líneas sobre la función auricular.

Una lección parece clara después de los ensayos de ablación de FA en líneas: el éxito sólo puede reproducirse si las líneas se hacen en la aurícula izquierda. Algunos grupos han logrado mejora del control de FA paroxística tras ablación lineal de aurícula derecha, pero con unos porcentajes de éxito bajos y la necesidad de utilizar fármacos antiarrítmicos en la mayoría de los pacientes después del procedimiento^{61,62}. Así pues, parece que la aurícula izquierda sería la base principal de la actividad fibrilatoria en la FA.

El desfibrilador automático auricular

También pareció una buena idea repetir el éxito del desfibrilador automático ventricular en la aurícula⁶³. La colocación de electrodos en el seno coronario y la aurícula derecha permite incluir la mayor parte del miocardio auricular dentro del campo de la descarga, y la utilización de pulsos bifásicos de descarga permite umbrales por debajo de 5 J en la mayoría de los casos. Además, al no tratarse de una arritmia inmediatamente mortal, se pueden aplicar algoritmos complejos de reconocimiento que impidan las descargas inapropiadas. El problema de la seguridad pareció aclararse con la fijación de un límite mínimo al intervalo RR previo a la descarga, para evitar la inducción de fibrilación ventricular. Pero otros problemas limitan su aplicación. Los choques de hasta 0,5 J pueden ser muy dolorosos⁶⁴, y

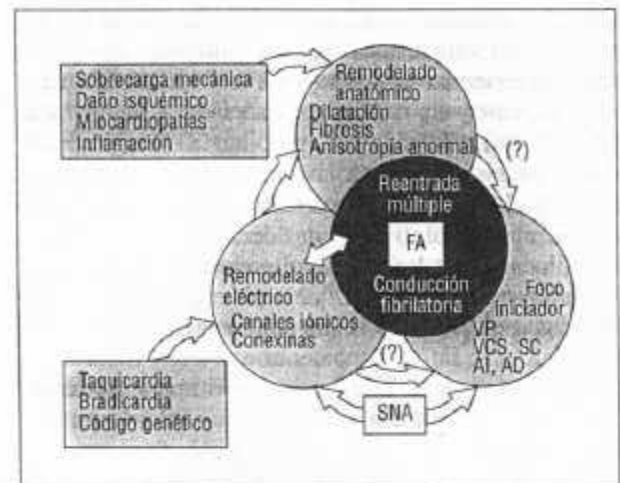


Fig. 4. Resumen de la patogenia de la fibrilación auricular, siguiendo las líneas actuales de investigación. Para una explicación completa, véase el texto. AI: aurícula izquierda; AD: aurícula derecha; FA: fibrilación auricular; SC: seno coronario; SMA: sistema nervioso autónomo; VCS: vena cava superior; VP: venas pulmonares.

aunque la mayor parte de los choques tienen éxito, las recidivas de FA a los pocos segundos son muy frecuentes⁶⁵. De los desfibriladores auriculares implantados, gracias a la grabación en memoria, podemos también aprender a conocer mejor la verdadera incidencia y mecanismos de las arritmias auriculares en pacientes con FA⁶⁶.

¿UNA SOLUCIÓN MOLECULAR PARA LA FIBRILACIÓN AURICULAR?

346 La descripción de una base genética para la FA familiar⁶⁶ abre aún un nuevo ángulo a la investigación de alcance incalculable⁶⁷. Es posible que cambios de las *conexinas*, las proteínas de las uniones intercelulares (*gap junctions*), desempeñen un papel en la alteración de la activación⁶⁸, o que se puedan establecer relaciones moleculares entre activación alterada y expresión de canales iónicos de la membrana⁶⁹, y se podrían llegar a definir bases genéticas para una predisposición especial a sufrir unos u otros mecanismos de arritmia o un distinto efecto de los fármacos antiarrítmicos.

Pero, de todo lo dicho es inevitable concluir que aún quedan muchos pasos que dar antes de que podamos simplificar las causas de la FA a una o varias alteraciones genéticas. Tendremos que entender primero cuáles son los probablemente múltiples mecanismos de la ahora considerada una sola arritmia, cómo interacciona el sustrato con los precipitantes y los moduladores y qué hace a algunos sujetos sensibles al remodelado eléctrico, mientras que otros no lo son (fig. 4). Y una vez delimitados los mecanismos necesitaremos métodos de integración nuevos, no lineales, que nos permitan tener un enfoque más abierto, para entender la auténtica complejidad que subyace a ese tan conocido

ECG de la FA. Pero el camino está abierto y se sigue arañando la corteza del problema, de sorpresa en sorpresa, con avances prometedores. - 372

BIBLIOGRAFÍA

1. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964; 67: 200-220.
2. Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. En: Zipes DP y Jalife J, editores. *Cardiac electrophysiology and arrhythmias*. Nueva York: Grune & Stratton, 1985; 265-275.
3. Arribas F, López Gil M, Goicolea A, García-Cosío F. Flúter auricular. Mapeo y ablación por radiofrecuencia. *Rev Esp Cardiol* 1993; 46: 520-528.
4. Rensma PL, Allesie MA, Lammers WJFP, Bonke FIM, Schalij MJ. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988; 62: 395-410.
5. Weiss JN, Garfinkel A, Karagueuzian HS, Qu Z, Chen PS. Chaos and the transition to ventricular fibrillation: a new approach to antiarrhythmic drug evaluation. *Circulation* 1999; 99: 2819-2826.
6. Jalife J, Davidenko JM, Michaels DC. A new perspective on the mechanisms of arrhythmias and sudden cardiac death: spiral waves of excitation in heart muscle. *J Cardiovasc Electrophys* 1991; 2 (Supl): 133-152.
7. Gray RA, Jalife J. Mechanisms of cardiac fibrillation. *Science* 1995; 270: 1222-1223.
8. Danse PW, Garratt CJ, Mast F, Allesie MA. Preferential depression of conduction around a pivot point in rabbit ventricular myocardium by potassium and flecainide. *J Cardiovasc Electrophys* 2000; 11: 262-273.
9. Holm M, Johansson R, Brandt J, Lührs C, Olsson SB. Epicardial right atrial free wall mapping in chronic atrial fibrillation. Documentation of repetitive activation with a focal spread - a hitherto unrecognised phenomenon in man. *Eur Heart J* 1997; 18: 290-310.
10. Gray RA, Pertsov AM, Jalife J. Incomplete reentry and epicardial breakthrough patterns during atrial fibrillation in the sheep heart. *Circulation* 1996; 94: 2649-2661.
11. Ho SY, Sánchez-Quintana D, Cabrera JA, Anderson RH. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1525-1533.
12. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58: 59-70.
13. Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI, Cox JL, Boineau JP. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res* 1992; 71: 1254-1267.
14. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000; 101: 194-199.
15. Königs KTS, Kirchhof CJHJ, Smeets JRLM, Wellens HJJ, Penn OC, Allesie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 89: 1665-1680.
16. Chorro FJ, Mainar L, Sánchez J, Cánoves J, Porres JC, Guerrero J et al. Patrones de activación durante la fibrilación auricular en un modelo experimental. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 327-338.
17. Roithinger FX, Steiner PR, Goseki Y, Sparks PB, Lesh MD. Electrophysiologic effects of selective right versus left atrial linear lesions in a canine model of chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophys* 1999; 10: 1564-1574.
18. Kadish A, Hauck J, Pederson B, Beatty G, Gornick C. Mapping of atrial activation with a noncontact, multielectrode catheter in dogs. *Circulation* 1999; 99: 1906-1913.
19. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-1968.
20. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allesie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997; 96: 3157-3163.
21. Yue L, Melyk P, Gaspo R, Wang Z, Nattel S. Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1999; 84: 776-784.
22. Fareh S, Villemarie C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 1998; 98: 2202-2209.
23. Tieleman RG, De Langen CDJ, Van Gelder IC, De Kam PJ, Grandejean J, Bel KJ, Wijffels MCEF et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 1997; 95: 1945-1953.
24. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man C, Strickberger SA et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94: 1600-1606.
25. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation: time course and mechanisms. *Circulation* 1996; 94: 2968-2974.
26. Jayachandran JV, Zipes DP, Weksler J, Olgin JE. Role of the Na⁺/H⁺ exchanger in short-term atrial electrophysiological remodeling. *Circulation* 2000; 101: 1861-1866.
27. Davies MJ, Pomerance A. Pathology of atrial fibrillation in man. *Br Heart J* 1972; 34: 520-525.
28. Cosío FG, Palacios J, Vidal JM, Cocina EG, Gómez Sánchez MA, Tamargo L. Electrophysiologic studies in atrial fibrillation. Slow conduction of premature impulses: a possible manifestation of the background for reentry. *Am J Cardiol* 1983; 51: 122-130.
29. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999; 100: 87-95.
30. Aimé-Sempé C, Folliguet T, Rücker-Martin C, Krajewska M, Krajewski S, Hemburger M et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1577-1586.
31. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666.
32. Chen SA, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Ding YA, Chang MS. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation initiated by spontaneous ectopic beats. *Europace* 2000; 2: 99-105.
33. Chen S-A, Hsieh M-H, Tai C-T, Tsai C-F, Prakash VS, Yu W-C et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999; 100: 1879-1886.
34. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, Arentz T, Kalusche D, Takahashi A et al. Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J Cardiovasc Electrophys* 2000; 11: 2-10.
35. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, Hocini M, Lavergne T, Peng JT et al. Catheter ablation in the pulmonary veins in patients without ectopy during exploration [resumen]. *PACE* 2000; 23: 624.
36. Scanavacca MI, Kajitqa LJ, Vieira M, Sosa EZ. Pulmonary vein stenosis complicating catheter ablation of focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophys* 2000; 11: 677-681.
37. Coumel P. Neurogenic and humoral influences of the autonomic nervous system in the determination of paroxysmal atrial fibrillation. En: Attuel P, Coumel P, Janse MJ, editores. *The atrium in health and disease*. Nueva York: Futura, 1989; 213-232.
38. Viikman S, Mäkilä TH, Yli-Mäyry S, Pikkujämsä S, Koivisto A-M, Reinkainen P et al. Altered complexity and correlation

- properties of R-R interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999; 100: 2079-2084.
39. Frost L, Molgaard H, Christiansen FH, Hjortholm K, Paulsen PK, Thomsen PE. Atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass surgery: epidemiology, risk factors and preventive trials. *Int J Cardiol* 1992; 36: 253-261.
 40. Herweg B, Dalal P, Nagy B, Schweitzer P. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 869-874.
 41. Frost L, Molgaard H, Christiansen EH, Jacobsen C-J, Allermand H, Thomsen PEB. Low vagal tone and supraventricular ectopic activity predict atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1995; 16: 825-831.
 42. Jayachandran JV, Zipes SP. Heterogeneous sympathetic innervation of the atria in atrial fibrillation - autonomic remodeling with rapid atrial rates [resumen]. *PACE* 1998; 21: 831.
 43. Shinagawa K, Mitamura H, Takeshita A, Sato T, Kanki H, Takatsuki S et al. Determination of refractory periods and conduction velocity during atrial fibrillation using atrial capture in dogs: direct assessment of the wavelength and its modulation by a sodium channel blocker, pilsicainide. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 246-253.
 44. Wang Z, Pagé P, Nattel S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation. *Circ Res* 1992; 71: 271-287.
 45. Wang Z, Feng J, Nattel S. Idiopathic atrial fibrillation in dogs: electrophysiologic determinants and mechanisms of antiarrhythmic action of flecainide. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 277-286.
 46. Wang J, Feng J, Nattel S. Class III antiarrhythmic drug action in experimental atrial fibrillation: differences in reverse use dependence and effectiveness between d-sotalol and the new antiarrhythmic drug ambasilide. *Circulation* 1994; 90: 2032-2040.
 47. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, Vanderlugt JT. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Circulation* 1996; 94: 1613-1621.
 48. Falk RH, Pollak A, Singh SN, Friedrich T. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 385-390.
 49. Benditt DG, Williams JH, Jin J, Deering TF, Zucker R, Browne K et al. Maintenance of sinus rhythm with oral d,l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1999; 84: 270-277.
 50. Cosío FG. Oral d,l-sotalol in atrial fibrillation and/or flutter. *Am J Cardiol* 2000; 85: 132.
 51. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1210-1216.
 52. Gillis AM, Wyse DG, Connolly SJ, Dubuc M, Philippon F, Yee R et al. Atrial pacing periblation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 2553-2558.
 53. Bayés de Luna A, Cladellas M, Oter R, Torner P, Guindo J, Martí V et al. Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. *Eur Heart J* 1988; 9: 1112-1118.
 54. Mabo P, Paul V, Jung W, Cemeny J, Bouhour A, Daubert JC. Bialtrial synchronous pacing for atrial arrhythmia prevention: the SYMBIAPACE study [resumen]. *Eur Heart J* 1999; 20 (Supl): 4.
 55. Hoffmann E, Lewalter T, Rüter J, Edvardsson N, Camm J. Aft-herapy study phase I: onset mechanisms [resumen]. *PACE* 1999; 22 (Supl A): 86.
 56. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Stone CM, Byung-Chul CH, Cain ME et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 569-583.
 57. Lozano IF, Ugarte J, Márquez J, Gallego J, Sanmartín M, Bautista A et al. Técnica de maze para el tratamiento de la fibrilación auricular: experiencia inicial. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 901-907.
 58. Jessurun ER, Van Hemel NM, Defauw JAMT, Stofmeel MAM, Kelder JC, De la Riviere AB et al. Results of maze surgery for lone paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 1559-1567.
 59. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Gencel L, Pradeu V, Garrigues S et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 1132-1144.
 60. Ernst S, Schlüter M, Ouyang F, Khanedani A, Cappato R, Hebe J et al. Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance. *Circulation* 1999; 100: 2085-2092.
 61. Gaita F, Ricciardi R, Calò L, Scaglione M, Bargeroglio L, Antolini R et al. Atrial mapping and radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic atrial fibrillation: electrophysiological findings and ablation results. *Circulation* 1998; 97: 2136-2145.
 62. Natale A, Leonelli F, Beheiry S, Newby K, Pisano E, Potenza D et al. Catheter ablation approach on the right side only for paroxysmal atrial fibrillation therapy: long-term results. *PACE* 2000; 23: 224-233.
 63. Wellens HJJ, Lau C-P, Lüderitz B, Adhatar M, Waldo AL, Camm AJ et al. Atrioverter: an implantable device for the treatment of atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 98: 1651-1656.
 64. Tomassoni G, Newby KH, Kearney MM, Brandon MJ, Barold H, Natale A. Testing different biphasic wavenorms and capacitances: effect on atrial defibrillation threshold and pain perception. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 695-699.
 65. Wolpert C, Jung W, Schimpf R, Spehl S, Herwig S, Lewalter T et al. Two-year follow-up of patients with a combined dual chamber atrial and ventricular defibrillator reveals a high incidence of atrial arrhythmias with short episode duration and strongly suggests a benefit of atrial antitachycardia pacing [resumen]. *PACE* 2000; 23: 571.
 66. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997; 336: 905-911.
 67. Brugada R. Fibrilación auricular: ¿la solución está en los genes? *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 367-367.
 68. Thomas SA, Schuessler RB, Saffitz JE. Connexins, conduction, and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophys* 1998; 9: 608-611.
 69. Yue L, Melyk P, Gaspo R, Wang Z, Nattel S. Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1999; 84: 776-784.

Current Views on Surgical Treatment of Pancreatic Cancer

Hugo Obertop^a Sergio Pedrazzoli^b

^aDepartment of Surgery, Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands, and

^bDipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Semeiotica Chirurgica, Università di Padova, Italia

1 - Surgery is still the cornerstone of treatment of pancreatic cancer. Radical resection offers the only opportunity to cure patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. However, resection rates are not higher than 15% because most patients have advanced and therefore incurable disease at the time of diagnosis.

6 - Obstructive jaundice is the most frequent presenting symptom because the majority of cancers are located in the pancreatic head. Pain, weight loss and gastric outlet obstruction are later symptoms. Relief of biliary obstruction and the concurrent anorexia and pruritus is mostly performed as a first step and is especially indicated in frail deeply jaundiced patients. Endoscopic insertion of an endoprosthesis after diagnostic ERCP can be performed as a preoperative measure in order to improve the patient's condition and to bridge the time for operation, although the beneficial effect shown in experimental animals could not be confirmed in controlled clinical trials. Furthermore the role of ERCP as a diagnostic tool is limited. When incurable disease is diagnosed after further staging procedures, an endoprosthesis may provide definite palliation, although irresectable patients with a relatively good prognosis may benefit from surgical bypass. In further diagnosis and staging spiral CT scanning and US with Doppler play an important role.

In those patients that are considered resectable, a diagnostic laparoscopy with laparoscopic US is sensitive for the detection of peritoneal deposits and local tumor ingrowth; although the yield (i.e. prevention of unnecessary surgical explorations) is not more than 15% and not

cost-effective in pancreatic head tumors, it has a much higher yield in those few adenocarcinomas of the pancreatic body and tail that are considered resectable. Even after extensive staging, surgical exploration will show irresectable tumor in more than half of the patients. In case of irresectability, hepaticojejunostomy is the bypass of choice and frequently a (prophylactic) gastrojejunostomy is added, although evidence to support this policy is lacking. Peroperative chemical blockage of the coeliac plexus should be added, as this has been shown to be beneficial in one prospective randomized trial.

For those patients with resectable pancreatic head tumors, pancreatoduodenectomy (named after Kausch and Whipple) is indicated and distal pancreatectomy for resectable body and tail tumors.

Pancreatic cancer is judged to be resectable when no distant metastases or gross local tumor ingrowth is seen. In the case of limited tumor ingrowth in the portal or superior mesenteric vein, partial resection of these structures and subsequent reconstruction can be performed, leading to a somewhat higher operative risk and decreased survival in most series.

The pylorus preserving pancreatoduodenectomy is preferred for the treatment of pancreatic head tumor and will provide better long-term gastrointestinal function without jeopardizing the chance of cure. No uniformity exists on the technique of the operation and extent of lymph node dissection during pancreatectomy and there is no standardization of the nomenclature.

KARGER

Fa. +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 1999 S. Karger AG, Basel
0253-4886/99/0164-0263\$17.50/0

Accessible online at:
<http://BioMedNet.com/karger>

Sergio Pedrazzoli, MD, FACS
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Semeiotica Chirurgica Università degli Studi di Padova
Via Gattamelata, 64, I-35128 Padova (Italy)
Tel. +39 049 8070603; Fax +39 049 8076196; E-Mail spedraz@u1.unipd.it

In this issue of *Digestive Surgery* the results of a consensus meeting of surgeons and pathologists are reported. Consensus was reached on the nomenclature of three types of the Kausch-Whipple operations: standard, radical and extended radical pancreatoduodenectomy. The difference is the extent of lymph node dissection. The Japanese classification system is used to refer to the various groups of lymph nodes. The use of this terminology and adherence to one of the three described techniques will make a comparison of the results from different surgeons possible.

The superiority of radical (or extended radical) procedures, with a more extended lymph node dissection, over standard pancreatoduodenectomy has not yet been clearly proved. In one prospective study comparing these two techniques, no overall survival benefit was shown. A survival benefit was found, using a posteriori analysis, in a subgroup with positive lymph nodes. Pancreatoduodenectomy can be carried out with a very low mortality in high volume hospitals, performing 20 or more pancreatoduodenectomies per year.

The quality of life is reported to be good 3 months after pancreatoduodenectomy and even palliative resections are performed (i.e. resections with positive resection margins, usually after microscopic examination). Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic head carcinoma is not higher than 20% in most series and after pancreatectomy for body and tail cancers reports of long-term survival are only anecdotal. Adjuvant radiochemotherapy has to date not been shown to prolong survival after resection and new chemotherapeutic drugs and regimens are currently under study.

Cost-effective preoperative diagnosis and staging leading to selection of patients that could benefit from resection and the best palliative support in all others, all performed in a well-standardized manner with low mortality and morbidity, is the best we can do. Even then surgery plays a minor role in the cure and novel therapies including immunotherapy and gene therapy should be explored for this dismal disease.

A. Davenport

Anionic bases for continuous forms of renal replacement therapy (CCRT) in the ICU

Accepted: 3 September 1999

A. Davenport
Centre for Nephrology, Royal Free Hospital Campus,
Royal Free & University College Hospital Medical School,
Pond Street, London NW3 2QG, UK
e-mail: davenport@rfhsm.ac.uk
Tel: + 44 (171) 7940500
Fax: + 44 (171) 8302125

When Peter Kramer first described continuous arteriovenous hemofiltration, it was a technique designed to remove small volumes of fluid in patients with acute renal failure (ARF) complicated by pulmonary edema, and/or to provide space for parenteral nutrition [1]. As it was not a substitute for intermittent hemodialysis, fluid replacement was either not required or was given as Ringer's lactate. With the development of CRRT over the last two decades, ARF in the intensive care unit (ICU) can be managed by CRRT alone, without resort to intermittent hemodialysis and/or filtration. During CRRT, whether by pure hemofiltration, dialysis or hemodiafiltration, there is an obligate loss of buffer base during treatment. Thus specialist replacement or dialysis fluids are required both to replace these obligate losses, and also to aid correction of the metabolic acidosis of the ICU patient with ARF.

Initially, peritoneal dialysate fluids were used, as these were sterile fluids with a prolonged shelf storage life, containing acetate or a racemic mixture of lactate, as the anionic base. Acetate and l-lactate then being converted, indirectly in liver and muscle, but on an equimolar basis, through to bicarbonate. D-lactate is not a natural isomer of lactate and has a different and slower metabolic pathway, with predominant muscle metabolism. In renal failure, D-lactate metabolism is reduced and D-lactate can accumulate [2]. Later, specialized solutions were developed purely for CRRT based

on l-lactate and acetate. However, studies in patients undergoing intermittent hemodialysis using acetate-based dialysate, showed that acetate accumulated during dialysis, resulting in hyperacetatemia, and this led to increased venodilatation and cardiovascular instability [3]. Replacement of acetate by bicarbonate was reported to improve both patient intradialytic symptoms and cardiovascular tolerance. Endogenous lactate metabolism has been estimated at 1500 mmol/day in healthy subjects. During high volume CRRT using lactate-based solutions, the rate of lactate administration may well exceed hepatic metabolism (normal 100 mmol/h in healthy subjects and 0.6 mmol/kg per h in patients with ARF [4]) resulting in hyperlactatemia. In cases of liver failure, the obligatory losses of bicarbonate and lactate during intermittent hemofiltration can exceed the rate of bicarbonate generation, so resulting in an increase in arterial hydrogen ion concentration, and worsening acid-base status [5].

During CRRT the rate of administration of these substitution fluids/dialysates is substantially less than that during intermittent dialysis and/or filtration, and thus accumulation of acetate or lactate with a worsening acid-base status has rarely been reported [6]. However, there are differences between the commercially available lactate solutions, with lactate concentrations varying from 45 mmol/l (chloride 103 mmol/l) to 35 mmol/l (chloride 110 mmol/l). These differences in solution composition can lead to the development of a hypocholemic metabolic alkalosis on one hand, after several days of CRRT, and a hyperchloremic metabolic acidosis on the other hand, with supplemental bicarbonate required [7]. More recently, citrate has been used as an anticoagulant for CRRT, and as each citrate molecule is indirectly converted through to bicarbonate, then no additional anionic base is required to control metabolic acidosis. Indeed, some centers report 20% of patients developing a metabolic alkalosis, and therefore substitution fluids containing normal saline are required to pro-

vide additional chloride, as a special hyponatremic dialysate is necessary to allow for the administration of the trisodium citrate.

Whereas bicarbonate-based dialysate is universally used for treating patients with ARF by intermittent hemodialysis, the use of commercially available bicarbonate-based fluids for CRRT has been delayed due to problems in manufacture and storage of fluids containing both bicarbonate and the divalent cations, calcium and magnesium. Such fluids are at greater risk of bacterial contamination, due to the higher pH, and precipitation of calcium and magnesium carbonate. Commercially available bicarbonate-based fluids are now available; as either solutions containing bicarbonate and calcium, which have a limited shelf-life [8], or as twin bag systems, one containing the bicarbonate, the other the electrolytes and the two compartments being mixed immediately prior to use [9], or as "buffer-free" or "lactate-free" solutions, with bicarbonate being added distally [10].

The question arises as to whether these bicarbonate solutions add any advantages over the acetate- and lactate-based fluids. Mortality studies have not shown any improvement in patient survival [11]. However, Heering and colleagues have shown that bicarbonate- and lactate-based solutions resulted in better control of acid-base balance and improved cardiovascular tolerance compared to acetate [12]. Others have reported superior control of acidosis and cardiovascular stability with bicarbonate when compared to lactate [10]. These latter studies are biased by their patient recruitment: ARF post-cardiac surgery and liver failure, but both show greater correction of acidosis with less total bicarbonate administered when compared to the amount of lactate delivered.

The acute administration of 8.4% bicarbonate results in the infusion of a sodium load and a hypertonic solution. Immediately, this causes an increased cardiac

output, due to a Starling effect [13], followed by momentary hypotension with reduced left ventricular function, probably as a consequence of hypertonicity, and then improvement in left ventricular function [14]. Rapid administration of bicarbonate also causes an increase in end-tidal CO_2 and arterial carbon dioxide tension (PaCO_2) [14]. During CRRT, bicarbonate is given as a net iso-osmolar solution, at a rate of 60–80 mmol/h, which markedly differs from that during acute administration 60 mmol/min [13,14]. Similarly, although in vitro experiments suggested that acute bicarbonate administration may result in increased intracellular acidosis, due to the generation of CO_2 , which diffuses into cells, more recent studies, designed to simulate the clinical situation, have observed an increase in intracellular pH [15]. In-vivo studies have shown that there is a fall in cerebral spinal fluid (CSF) pH on recovery from a metabolic acidosis, irrespective of whether bicarbonate has been administered [6], and during CRRT or intermittent hemodialysis changes in CSF pH reflect cerebral oxygen demand and supply rather than the anionic base used (unpublished results). Bicarbonate-based CRRT has not been reported to result in a significant increase in PaCO_2 , such that changes in ventilation settings are required [10,12], or reduced CSF pH (unpublished results). 131

The use of bicarbonate-based dialysate/replacement fluid during CRRT does not mask lactate overproduction, and lactate remains a reliable marker of tissue oxygenation in patients treated by CRRT [8]. Bicarbonate CRRT alone does not treat metabolic acidosis, but allows better control of acidosis, so allowing time for the institution of other therapies designed to reverse the underlying cause. It is therefore likely that with the passage of time, just as bicarbonate-based dialysate superseded acetate for intermittent hemodialysis, then so will bicarbonate replace lactate for CRRT. 142

References

1. Kramer P, Wigger W, Rieger J, Mathaei D, Scheler F (1977) Arteriovenous hemofiltration: a new and simple method for the treatment of over hydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr* 5: 1121–1122
2. Veech RL (1991) The untoward effects on anions of dialysis fluids. *Kidney Int* 34: 587–589
3. Bradley JR, Evans DB, Gore SM, Cowley AJ (1988) Is dialysis hypotension caused by an abnormality in venous tone? *B M J* 296: 1634–1637
4. Wright DA, Forni LG, Carr LG, Treacher DF, Hilton PJ (1996) Use of continuous hemofiltration assess the rate of lactate metabolism in acute renal failure. *Clin Sci* 90: 507–510
5. Davenport A, Will EJ, Davison AM (1991) Hyperlactatemia and metabolic acidosis during hemofiltration using lactate buffered fluids. *Nephron* 59: 461–465
6. Hilton PJ, Taylor J, Forni LG, Treacher DF (1988) Bicarbonate based hemofiltration in the management of acute renal failure with lactic acidosis. *Q J Med* 91: 279–283
7. Davenport A, Worth DP, Will EJ (1988) Hypochloremic alkalosis after high flux continuous hemofiltration and continuous arterio-venous hemofiltration with dialysis. *Lancet* i:658
8. Levraut J, Ciebiera J-P, Jambou P, Ichai C, Labib Y, Grimaud D (1997) Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. *Crit Care Med* 25: 58–62

Better Management of Depression in Primary Care

Allen J. Dietrich, MD, and Leon Eisenberg, MD
Hanover, New Hampshire, and Boston, Massachusetts

Primarily care physicians, especially family physicians, contribute substantially to the care of patients with depression. They are the health care providers of choice for the full biopsychosocial spectrum of care. In the spirit of the American Academy of Family Physicians' 2000 Annual Clinical Focus on mental health, family physicians should take this time to enhance their skills of recognition and management of depression in family practice.

Several studies in this issue of the *Journal* address aspects of depression in primary care. Three of these articles contribute new knowledge about current practice patterns,¹⁻³ one addresses the use of antidepressants in common syndromes of uncertain etiology,⁴ and one reports the results of a randomized controlled trial assessing a novel approach to strengthening depression management skills.⁵ All were sponsored by the John D. and Catherine T. MacArthur Foundation through its Initiative on Depression and Primary Care.

THE SIGNIFICANCE OF THE RESEARCH

These articles are significant for 3 reasons. First, they represent a new phase in developing the research base through the use of innovative research methodologies (standardized patients, meta-analysis, and focus groups). Second, the studies were conducted by investigators who sought to understand the unique aspects of primary care. Third, although some of the work is preliminary, these articles provide new insights into current practice patterns, therapies, and strategies that will enable physicians to reach their full potential in providing clinical services.

Solberg and colleagues¹ describe the barriers to providing mental health care perceived by primary care physicians in Maine. It is no surprise that lack of time, patient reluctance to accept mental health referrals, and lack of access to mental health providers stand out. What may surprise primary care critics is that among almost 1000 consecutive adult patients who were seen in these community practices, the majority who scored high on a depression survey had been asked at the clinical visit if they were depressed. The patient survey was administered independently, and the clinicians did not know the results.

Using actors as standardized patients portraying 2 depression scenarios, Carney and coworkers² found that

primary care physicians recognized all patients who had major depression and also recognized many with sub-threshold depression. For the most part, patients with major depression received care concordant with Agency for Health Care Policy and Research guidelines. In the subthreshold scenario where the chief complaint was headaches, Carney and colleagues² found that primary care physicians differ greatly in their use of psychosocial questions. Typically, the proportion of psychosocial questions asked by the physician increased in the period immediately before recognition that depression was a factor in the case. Primary care physicians who ask about mood early in the interview may be able to recognize depression more quickly.

Antidepressants have revolutionized care for major depression. What about their use in other common conditions? O'Malley and colleagues³ reviewed the literature from English-language journals on the use of antidepressants for syndromes of unclear etiology that are common in primary care. Antidepressants were a successful treatment method for most of the conditions, even if formal depression was excluded. This study offers encouraging news about therapies for treating these challenging conditions.

Finally, Gerrity and coworkers⁴ tested an innovative educational intervention directed at improving depression recognition and management skills, with a strong focus on physician-patient communication. One month after the program, physicians who participated performed significantly better in managing depression than those who did not. The physician participants in this study were well-motivated volunteers. Thus, this study shows that physicians interested in mental health and willing to participate in an evaluation study can do even better with this training. In an ongoing study, investigators are examining the impact of this program on the skills of an unselected sample of physicians.

What lessons can be learned from these results? First, you can teach old dogs — even high performers — new tricks through interactive education programs.⁵ Second, primary care physicians do not, cannot, and should not act like mental health specialists. For a typical depressed patient presenting with a somatic complaint, psychosocial issues are only part of the agenda. As Carney and coworkers² show, primary care physicians explore both psychosocial and somatic concerns. Those primary care physicians who ask more psychosocial questions perform better in recognizing depression than physicians who ask fewer of these questions. Solberg and colleagues¹ pinpoint some barriers to the recognition of depression that are unique to primary care and offer solutions. In an insightful discussion, these authors

All correspondence should be addressed to Allen J. Dietrich, MD, 7250 Strassenburgh Hall, Dartmouth Medical School, Hanover NH 03755.

urge development of better office systems to help physicians overcome these barriers.

These articles are among the first products of the MacArthur Foundation Initiative on Depression and Primary Care. Additional information about the MacArthur Foundation's program is available on the Initiative's Web site (www.depression-primarycare.org), including the teaching materials from the Depression Education Program evaluated by Gerrity and colleagues⁶ and other tools that can support depression management office systems.

REFERENCES

1. Williams J, et al. Primary care physicians' approach to depressive disorders: effects of physician specialty and practice structure. *Arch Fam Med* 1999; 8:58-67.
2. Solberg LI, Kosen N, Oxman TE, Fischer LR, Bartels S. The need for a system in the care of depression. *J Fam Pract* 1999; 48:973-979.
3. Carney P, Eliassen MS, Wolford GL, Owen M, Badger LW, Dietrich AJ. How physician communication influences recognition of depression in primary care. *J Fam Pract* 1999; 48:958-964.
4. Carney P, Dietrich AJ, Eliassen MS, Owen M, Badger LW. Recognizing and managing depression in primary care: a standardized patient study. *J Fam Pract* 1999; 48:965-972.
5. O'Malley P, Jackson JL, Santoro J, Tomkins G, Balden E, Kroenke K. Antidepressant therapy for unexplained symptoms and symptom syndromes. *J Fam Pract* 1999; 48:980-990.
6. Gerrity M, Cole SA, Dietrich AJ, Barrett JE. Improving the recognition and management of depression: is there a role for physician education. *J Fam Pract* 1999; 48:949-957.

The *Journal of the College of General Practitioners*¹¹ was launched in 1958¹² to enable publication of new research relevant to general practice. Successive editors, through two changes of journal name, have striven for the best scientific quality standards and for the most relevant work for primary care, irrespective of authorship. The need to publish original scientific research from general practice remains undiminished as the *Journal* approaches its 50th volume in the year 2000. Journals will survive, though their role will change, as a result of technical advance, to serve more effectively the needs, not only researchers, but of computer-literate clinicians. Our readers call for '...an open debate on the future content and direction of the *Journal*',¹³ for electronic access to the *Journal*'s archive, and for 'not merely an electronic version of the paper journal, but a rich new medium for inter-professional communication'.¹⁴

For the *Journal of the Royal College of General Practitioners*, I would hope for a happy symbiosis of screen and printed page; for experimentation with new ways to improve peer review and new systems of disseminating research without sacrificing quality or the seal of approval that acceptance for publication brings. The challenge for the *BJGP* is to be ready to grasp the opportunities of the new media and for the College it is to cherish and adequately nurture its international journal. Approaching the 'brave new world' with confidence calls, above all, for vision, for 'without vision the people perish'.¹⁵

ALASTAIR F WRIGHT

Former editor of *The British Journal of General Practice*

References

1. *Holy Bible*. Ecclesiastes 3:1. 'To every thing there is a season, and a time to every purpose under the heaven ... a time to plant, and a time to pluck up that which is planted.'
2. Wright AF. Moving forward on research. [Editorial.] *Br J Gen Pract* 1991; **41**: 178-179.
3. Buckley EG. Editorial freedom. [Editorial.] *Br J Gen Pract* 1991; **41**: 46-47.
4. Smith R. The firing of Brother George. *BMJ* 1999; **318**: 210-213.
5. Wilkinson MJB, Rapley DM, Gadsby R, Cohen MA. Does the *BJGP* need more Fizz and Pop? - A Midland Faculty readership survey. *Br J Gen Pract* 1997; **47**: 145-147.
6. Pereira Gray D, Wright A, O'Dowd T, et al. The discipline and literature of general practice. *Br J Gen Pract* 1997; **47**: 139-143.
7. Institute for Scientific Information. *Journal Citation Reports, Science edition*. [CD-ROM]. USA: Institute for Scientific Information, 1997.
8. La Porte RE, Marler E, Akazawa S, et al. The death of biomedical journals. *BMJ* 1995; **310**: 1387-1390.
9. Delamotte T, Mullner M, Smith R. Pleasing both authors and readers. A combination of short print articles and longer electronic ones may help us do this. [Editorial.] *BMJ* 1999; **318**: 888-889.
10. Smith R. Opening up *BMJ* peer review. [Editorial.] *BMJ* 1999; **318**: 4-5.
11. *Journal of the Royal College of General Practitioners*. [February 1958. Vol. 1, No. 1.] London: RCGP, 1958.
12. Pereira Gray D (ed). *Journal Proper*. In: *Forty Years On*. London: RCGP, 1992.
13. Gillies JCM. The future of the *BJGP*. [Letter.] *Br J Gen Pract* 1999; **49**: 664.
14. Thompson T. The need for an *BJGP*. [Letter.] *Br J Gen Pract* 1999; **49**: 924.
15. *Holy Bible*. Book of Proverbs, Chapter 29, verse 18.

The early detection of colorectal cancer in primary care

COLORECTAL cancer (CRC) is a major public health problem that continues to present real challenges in primary and secondary care. There are around 24 000 new cases of CRC each year in England and Wales (rather less than one per general practitioner per year) and approximately 19 000 deaths.¹ The outcome of CRC is related directly to the histological stage of the condition at diagnosis; patients with Duke's A lesions, where the cancer is localised to within the bowel wall, can expect a five-year survival of over 83%, but the outlook is grim when the malignancy has spread to lymph nodes (38%) and when there are distant metastases (3%). There is, fortunately, some evidence of improving five-year survival rates during the past two decades; for men, overall five-year survival rose from 32% in 1981 to 38% in 1989, while in women the rates rose from 32% to 40% over the same period.²

Primary care has an important role to play in the early detection of this disease, which can be best considered under three headings: accurate evaluation and diagnosis of patients with lower bowel symptoms or unexplained anaemia, selective screening of high-risk patients, and population screening.

Patients with lower bowel problems are common in general practice and account for about 4% of all consultations. A change in bowel habit, lower abdominal pain, rectal bleeding, and microcytic anaemia can be early warnings of serious disease, yet full investigation of all such patients is clearly inappropriate. There are few data on the predictive value of lower bowel symptoms

and their natural history in primary care,³⁻⁵ but current recommendations are that the persistence of any of these symptoms, particularly in patients over the age of 45 years, warrants investigation beyond a careful physical examination and digital rectal examination. The yield of lower bowel abnormalities in symptomatic general practice patients is remarkably high, yet many patients who clearly fall into a high-risk group are sometimes treated symptomatically for far too long.⁶ Only a minority of general practitioners use rigid or flexible sigmoidoscopes in their surgeries, and direct access to lower bowel endoscopy is by no means universal. 'Fast-track' services for rectal bleeding and suspicious lower bowel symptoms have been established, and formal evaluations will soon be published. Primary care groups (PCGs) will need to work with gastroenterologists to determine the most appropriate model of service provision for the timely investigation of worrying lower bowel symptoms.

Patients at increased risk of CRC, among whom CRC surveillance should be considered, include those with a positive family history of the disease and also patients with long-standing inflammatory bowel disease.

The background prevalence of CRC is around 1:50, with a 1:37 chance of dying from it. With one first-degree relative, the risk of having the disease rises to 1:17, and with two first-degree relatives the lifetime risk of CRC is greater than 1:10.^{7,8} Such patients should be referred at an age 10 years younger than the youngest affected relative to a centre with an interest and exper-

tise in CRC screening; the local clinical genetics department should also be able to provide advice. Patients with a family history of polyposis coli should always be referred to a geneticist for DNA testing after the age of 15 years, and those testing positive should enter a programme of endoscopic surveillance. Patients in hereditary non-polyposis colon cancer families (suspected when there is a history of three cases of CRC or adenocarcinoma of the uterus in the family), should be referred for clinical screening at the age of 25 years. DNA testing is not practicable in these patients at present. Overall, genetic factors play a part in about 15% of patients with CRC, emphasising the importance of taking a careful family history from patients registering in general practice. Computerised decision support systems are being developed to enable an individual patient's level of cancer risk to be calculated on the basis of a completed family history.²

The arguments in favour of a national programme of screening for CRC are strong, and general practice and primary care are likely to have an important part to play in the event that such a programme is established. Guaiac-based faecal occult blood (FOB) testing was originally used as the screening modality. The sensitivity of FOB testing is high but its specificity is relatively low, so that follow-up testing with dietary exclusion is necessary to reduce false-positive rates. Patient compliance with offers of FOB screening is reasonable, and two large randomised controlled trials of Haemoccult screening, conducted in Nottingham, United Kingdom, and Funen, Denmark, have both demonstrated a reduction in overall mortality of about 15%.^{10,11} However, further work is now being conducted into the use of once-only flexible sigmoidoscopy, undertaken in patients aged between 50 and 60 years, as an alternative screening modality. Preliminary cost-effectiveness analyses have indicated that this is likely to be no more expensive than a FOB testing programme, and early results of the acceptability of flexible sigmoidoscopic screening have been encouraging.¹²⁻¹⁵ We will have to wait for several years before the impact of a screening programme of this kind on survival and morbidity can be assessed. However, the department of new technology may outstrip the pace of research; virtual colonoscopy using spiral CT or MRI scanning could well assume a key role in screening for colorectal cancer.¹⁶

Other technologies have, so far, proved disappointing in the early detection of CRC. Tumour markers such as carcinoembryonic antigen and OVX1 are imprecise, and other molecular and genetic markers — serological and faecal — have yet to find a place in early detection of CRC.¹⁷ Gene therapy in CRC, still at a very early stage, is under evaluation.¹⁸

Environmental factors associated with CRC include high dietary intakes of beef and animal fat and ethanol, with a low fibre intake; these factors interact with family history in determining CRC risks and may be modifiable.¹⁹ More futuristically, chemoprevention for CRC has now appeared on the agenda, following the discovery that aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs appear to protect against the development of the disease, possibly by interrupting prostaglandin pathways and inducing colon cell apoptosis. Currently, sulindac, aspirin, calcium, and selenium supplementation are being recommended to high-risk patients in some centres, although the evidence for this approach is controversial.²⁰

Colorectal cancer is one of the leading causes of cancer death in the developed world, and it appears that population screening is capable of reducing the death toll from the condition. Evidence on screening needs to be accepted and implemented by central government; meanwhile, general practice can make its contribution by ensuring that patients with persistent lower bowel symptoms are carefully examined and investigated, that the level of

risk for CRC in asymptomatic patients is accurately assessed, and that high-risk patients are appropriately referred. Close liaison between PCGs, medical and surgical gastroenterologists, and geneticists will be required to ensure that the early detection of CRC in primary care is maximised.

ROGER JONES

Woolfson professor in general practice,
Guy's, King's and St Thomas's School of Medicine

TOM KENNEDY

Lecturer in general practice,
Guy's, King's and St Thomas's School of Medicine

References

1. OPCS Mortality statistics. Cause, 1993. [Series DH 2 No 22.] London: HMSO, 1995.
2. ONS. *Mortality*. [NIBI 98/1.] London: HMSO, 1998.
3. Curless R, French J, Williams G, James O. Comparison of gastrointestinal symptoms in colorectal carcinoma patients and community controls with respect to age. *Gut* 1994; **35**: 1267-1270.
4. Croxland A, Jones R. Rectal bleeding, prevalence and consultation behaviour. *BMJ* 1995; **311**: 486-488.
5. Fitjen GH, Starmans R, Muris JWM, et al. Predictive value of signs and symptoms for colorectal cancer in patients with rectal bleeding in general practice. *Fam Pract* 1995; **12**: 279-286.
6. NHS Executive. *Improving Outcomes in Colorectal Cancer*. London: Department of Health, 1997.
7. Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah population database. *J Natl Cancer Inst* 1994; **86**: 1618-1626.
8. St John DJ, McDermott FT, Hopper JL, et al. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1993; **118**: 785-790.
9. Emery J, Walton R, Coulson A, et al. Computer support for recording and interpreting family histories of breast and ovarian cancer in primary care (RAGs): a qualitative evaluation with simulated patients. *BMJ* 1999; **319**: 32-36.
10. Hardcastle JD, Robinson MH, Moss SM, et al. Randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; **348**: 1472-1477.
11. Kronborg O, Olsen J, Jørgensen O, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult blood test. *Lancet* 1996; **348**: 1467-1471.
12. Atkin WS, Cuzick J, Northover J, Whynes DK. Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy. *Lancet* 1993; **341**: 736-740.
13. Norum J. Prevention of colorectal cancer: a cost-effectiveness approach to a screening model employing sigmoidoscopy. *Ann Oncol* 1998; **9**: 613-618.
14. Atkin WS, Hart A, Edwards R, et al. Uptake, yield of neoplasia and adverse effects of flexible sigmoidoscopy screening. *Gut* 1998; **42**: 560-565.
15. Verne JE, Aubrey R, Love SB, et al. Population based randomised study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing. *BMJ* 1998; **317**: 182-185.
16. Halligan S, Fenlon MH. Virtual colonoscopy. *BMJ* 1999; **319**: 1249-1252.
17. Martell RE, Xu FJ, Davis WZ, et al. OVX1 and CEA in patients with colon carcinoma, colon polyps and benign colon disorders. *Int J Biol Markers* 1999; **13**: 145-149.
18. Zwacka RM, Dunlop RG. Gene therapy for colon cancer. *Haematology-Oncology Clinics of North America* 1998; **12**: 595-615.
19. Le Marchand L, Wilkens LR, Hankin JH, et al. Independent and joint effects of family history and lifestyle on colorectal cancer risk: implications for prevention. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 1999; **8**: 45-51.
20. Krishnan K, Ruffu MT, Brenner DE. Clinical models of chemoprevention for colon cancer. *Haematology-Oncology Clinics of North America* 1998; **12**: 1079-1113.

Acknowledgements

This editorial is based on the report, *The early detection of colorectal cancer in primary care*, produced by an ad hoc South Thames working

The Reality of the Healthcare Marketplace and the Medical School Curriculum

Christopher L. Corbin, BS, Richard W. Schwartz, MD, MBA, Lexington, Kentucky

At the close of the 20th century, fundamental changes in the American practice of medicine continue to occur at an increasingly rapid pace. In December 1999 President Clinton, in response to the report by the Institute of Medicine documenting an "unacceptable" rate of adverse patient outcomes, ordered federal healthcare agencies to evaluate and implement methods for reducing medical errors. Given that the federal government is the nation's largest purchaser of healthcare services, such an action will force industry-wide reforms aimed at improving patient outcomes. Meanwhile, the uncoupling of the third-party payer system, through vehicles such as managed care organizations, has exposed the healthcare industry to the classic forces of a market economy. Frankly, it is remarkable, given the size of the industry, that it has been protected from market forces for as long as it has. We may expect the heretofore craft-based practice of medicine, now subject to the forces of a market economy, to evolve into a systems-driven industry through classic standardization of processes.² Examples of this transition at the patient care level include the current emphasis on clinical pathways and disease management protocols, which not only incorporate the traditional elements of clinical care, but also feature organizational, managerial and financial indicators that are necessary for regulatory approval and financial stability.

The second phase of cost efficiencies in the evolution of the healthcare service industry, currently upon us, is clinical integration. Unlike utilization review, its predecessor, which has been managed by non-physician healthcare leaders, this phase can be driven only by physicians. As the integral providers of patient care, it is incumbent upon physicians to integrate cost-containment measures with quality standards of patient care and thus create value in clinical outcomes.

To date, medical schools have ignored organizational, leadership, financial, or outcomes issues in the curriculum of undergraduate medical education; given the current and future environment of the healthcare marketplace, this omission must be rectified. Although it should not be the charge of our medical schools to provide extensive curriculum and training in such areas, it is imperative that such topics are introduced and discussed with students throughout their un-

dergraduate medical education to prepare them to practice in a changed economic environment. At the very least, every medical student should become familiar with the development and implementation of processes such as clinical pathways.

The economic reality of the healthcare marketplace is simple: successful entities require capital and a profit margin in order to remain viable. Health care providers, large and small, have relied heavily on the third-party payer system, private and governmental, to subsidize their own inefficiencies and duplication of services. Given the progressive elimination of indemnity reimbursement plans and the Balanced Budget Act, American health care now finds itself at a major crossroads; only a dynamic, efficient organization with activity-based management initiatives in place, such as clinical care pathways and process improvements, will flourish.

Increasingly, the centrality of physicians in the success of health care organizations is being recognized. However, in order to lead healthcare organizations, physicians need to play several vital roles. First, through understanding fundamental tools inherent to the business of private enterprise, physician leaders serve not only as the catalyst for positive change within their organization, but also as innovators for the industry-wide movement towards maximal efficiency and improved communication. In context, they will function as the liaison between their clinical physician counterparts and the traditional administrative management of the organization. Physicians, by training, are oriented to one-on-one decision-making; most do not appreciate the multilevel complexity and political realities of the modern healthcare organization. Furthermore, they certainly are even less inclined to work well with standard hospital management, who tend to rely strongly upon institutional planning, financial standards and outcomes measurements to assist with decision making. Physician leaders, on the other hand, must be equipped to negotiate between two vital goals which are often at odds: the quality of patient care and cost-efficiency measures.

In conclusion, the undergraduate medical curriculum needs to introduce and reiterate the importance of topics such as healthcare economics, organizational behavior, leadership training, financial imperatives, and outcomes measures. Furthermore, faculty role models are necessary in order to model such behavior. Without such attention to the realities of the healthcare marketplace, we will continue the current failure to produce physician healthcare leaders. In the end, the real losers, both from a quality healthcare delivery standpoint and an economic perspective, will be the American public.

REFERENCES

1. Pear R. A Clinton order seeks to reduce medical errors. *The New York Times*. December 7, 1999, A1(N), A1(L).
2. Merry M. Wanted: a new breed of physician drivers for healthcare's nitroglycerin trucks. *Front Health Serv Manage*. 1999;15(4):29-35.

Am J Surg. 2000;180:81.

From the Department of Surgery, University of Kentucky, Lexington, Kentucky.

Requests for reprints should be addressed to Richard W. Schwartz, MD, MBA, Division of General Surgery, Department of Surgery, University of Kentucky Chandler Medical Center, 800 Rose Street, Lexington, Kentucky 40538-0298.

Manuscript submitted December 22, 1999, and accepted in revised form June 19, 2000.

Clinician Interpretation of Pathology Reports

Confusion or Comprehension?

Stephen G. Ruby, MD, MBA

I and my public understand each other very well: it does not hear what I say, and I don't say what it wants to hear.

In this issue of the ARCHIVES, Powsner and associates, in their article "Clinicians Are From Mars and Pathologists Are From Venus: Clinician Interpretation of Pathology Reports,"^{1,2} present their findings regarding the art of communication between pathologists and their clinical colleagues. Although there has been some work previously published on this topic, it is essentially an untouched area of research and is worthy of study.

HOW IMPORTANT IS COMMUNICATION IN THE FIELD OF PATHOLOGY?

As pathologists, we have centered our careers on the examination of specimens, data collection, information formulation, and reporting of our findings. We have assumed, quite correctly, that our input into the care and management of patients is essential for the formulation of effective treatment strategies. Research and development in pathology have dramatically changed the way we practice our craft and art, and have changed the way we examine specimens. These processes have improved our ability to examine specimens and increased the amount of information (both relevant and irrelevant) that we can derive from our work. We have taken that information

and defined, redefined, and further subcategorized the pathologic processes in human disease. This has resulted in a greater number of smaller defined categories into which we can place a specific disease process.

TO WHAT END?

The further recognition of "clinically relevant" subdivisions of disease processes is desirable. It helps in the selection of appropriate treatment and prognostication for an individual patient. However, currently "clinically irrelevant" subdivisions add nothing to the diagnosis and treatment of patients. It is impossible to determine which areas of research will result in relevant information and which will produce irrelevant data. Both are important in their own right, yet irrelevant data may become prematurely established in the medical lexicon as relevant prior to substantiation by the medical community. We must work to help identify and eliminate this type of data and keep our pathology classification schemes as simple as possible, while providing all of the needed clinically relevant information.

See also p 1040.

This, however, is just one aspect of a multifaceted problem. Another aspect of this equation is the effective communication of our findings (ie, data and information) to the treating physician. This is where the article by Powsner et al provides an important starting point. It should signal our "call to arms" to improve our communication skills. Information, either relevant or irrelevant, provides no useful purpose if it is received by the

end user in an unintelligible form. As pathologists, our training is in converting data to useful information; our reports are our product and effective communication is our connection with our clinical colleagues.

Communication is the effective transmission of knowledge or information from one individual to another. To be performed effectively, a great number of conditions must be fulfilled. First, there must be a clear and concise formulation of the data to be transmitted. Second, the data must be transformed into information. Third, that information must be transferred by a method of communication that is mutually agreeable and understood by the sender and receiver. Finally, the recipient must be able both to receive the information and to formulate appropriate follow-up or therapy.

Although the effective transmission of knowledge or information from one individual to another may seem simple, it is difficult to do properly.

*After all, when you come right down to it, how many people speak the same language even when they speak the same language?*³

The transmission of information from pathologist to clinician is often via a written report. It is assumed, either correctly or incorrectly, that both understand the basic pathologic process and classification used in the report. This, however, may be a flawed assumption. Furthermore, there are nonpathologic aspects of the report that can make a significant difference in reader comprehension. The article by Powsner et al addresses this issue. The authors found that there is a significant difference in clinicians' understanding of the content of a pathologic report based on the

Accepted for publication February 25, 2000.

From the Department of Pathology and Laboratory Medicine, Palos Community Hospital, Palos Heights, Ill.

Stephen G. Ruby, MD, MBA, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Palos Community Hospital, 12251 S 80th Ave, Palos Heights, IL 60561.

Arch Pathol Lab Med—Vol 124, July 2000

Editorials

physical presentation of the information in the report. The elements found to influence the understanding of a report's content included spacing, highlighting, formatting, and font selection. These items, in and of themselves, do not contribute to the content of the report; however, they do appear to contribute substantially to the comprehension of that report. This was shown to be true in this study despite nearly identical wording of the report!

Differences in understanding of reports by various readers was noted and was based on the reader's level of experience and training. This was not an unexpected finding. It is noteworthy that "streamlined" reports and "improved" formatting were found to actually reduce comprehension by the end user. However, I believe that it would be premature to assume that changes in report formatting would always result in poorer comprehension.

Rather, carefully constructed and implemented changes in report design, along with education and instruction regarding these changes, would produce improved comprehension in the long run. Short-term confusion may be an unwanted but anticipated side effect of such changes. Streamlined format reporting may produce similar findings. The use of readily available resources⁴ may aid one in determining essential report components to be included in abbreviated reports and help reduce confusion with new report formats.

Finally, although not addressed in the article by Powsner et al, we need to look at other variables in the communication process. Grammar and word selection play an enormous part in the communication of diagnoses. Certainty (or uncertainty) of a specific diagnosis is indirectly communicated via selection of supporting text, comments, and discussion in

a surgical pathology report. These aspects of surgical pathology reporting were largely ignored in the previous century. I hope that this article heralds a new interest in effective communication in pathology (and medicine) in this new millennium. Let us work to prove Hobbes wrong when he states, "Maybe we can eventually make language a complete impediment to understanding."⁵ - 124

References

1. Kraus K. *Beim Wort genommen* (1955). Zöfel H, trans. Cited by: *The Columbia Dictionary of Quotations* (book on CD-ROM). New York, NY: Columbia University Press; 1995.
2. Powsner SM, Costa J, Homer RJ. Clinicians as from Mars and pathologists are from Venus: clinician interpretation of pathology reports. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:1040-1046.
3. Hoban R. *The Lion of Boaz-fachin and Jachin Boaz* (1973). Cited by: *The Columbia Dictionary of Quotations* (book on CD-ROM). New York, NY: Columbia University Press; 1995.
4. Compton C, ed. *Reporting on Cancer Specimens: Protocols and Case Summaries*. Northfield, Ill: College of American Pathologists; 1998.
5. Watterson Bill *Calvin and Hobbes*.

Academic general practice: no time for ivory towers

Yvonne H Carter^a and Sean Hilton^b

Carter YH and Hilton S. Academic general practice: no time for ivory towers. *Family Practice* 2000; **17**: 283–284.

- 1- The very notion of academic general practice is problematic for some—conjuring up images of ivory towers, and GPs working in sheltered environments, protected from the demands of ‘real’ or ‘front-line’ practice. The academic section of any discipline is marked out by its responsibilities for its ‘futures’ component, i.e. education and research for future practice. Academic general practice is still a relatively new discipline. Its role is to support the development of general practice and primary care through the education and training of medical undergraduates, GPs and primary care staff, and through research activities that will contribute to the evidence base for health care in the community. It works in partnership with networks of teaching and research active practices, and has a multi-professional approach illustrated by the variety of disciplines currently working within academic departments of general practice. These include doctors, nurses, managers, social scientists, anthropologists, statisticians, psychologists and others.^{1,2} While departments within Universities must account for their existence by satisfactory contributions to research and teaching, the base of academic general practice needs to be broader than this.
- 23-
24- As we enter the Millennium, general practice and primary care are facing some of the most radical organizational changes that have been encountered in the lifetime of the NHS. The associated political and service pressures place new demands and responsibilities on individual professionals, related health care organizations and the academic world that assists them. The aspirations of Government for the development of primary care, as set out in the White Paper *The New NHS, Modern, Dependable*³ and in the Department of Health’s publication *A First Class Service: Quality in the New NHS*,⁴ place particular emphasis on clinical effectiveness, clinical governance and the application of evidence-based medicine. The evidence base underpinning

this hive of activity and decision making is inadequate, as is the current capacity of primary care to generate it.

The 1997 Report of an Independent Task Force on Clinical Academic Careers stated;

“... almost every medical school commented on the difficulty in recruiting academic staff in general practice, and they regard this as a very severe problem, in view of the increasing emphasis placed by both the NHS on moving care into the community and by the GMC on increasing the role of primary care in undergraduate teaching.”⁵

The report acknowledged that some significant improvements in the overall conditions of service would be needed for the profession to prosper. The last few years have seen a range of publications relevant to the further academic development of general practice. These include reports on research,^{1,2,6,7} including the ‘Culyer’ and ‘Mant’ reports; undergraduate medical education;⁸ and postgraduate education and continuing professional development (CPD).⁹ In research, the reports identified a need to expand the research capacity in primary care from its historical low base, where research was poorly funded yet fundamental to the operation of the NHS. Recommendations included the need to: increase the recruitment, development, and retention of R&D leaders in primary care; to increase the number of clinical staff with R&D expertise; to increase the involvement of staff in non-clinical disciplines; and to achieve an evidence-based culture in primary care.

It is also a fundamental premise that R&D is necessary for the development of general practice and for the provision of high quality primary care. Irrespective of current policy climates, R&D in primary care will need to remain high on the Government agenda. The opportunities for primary care R&D are increasing, and the scope for those wishing to become involved is widening. Service and academic practitioners will need to work together to meet these challenges.

Thus, there is a need for training opportunities for GPs, and for a range of flexible career pathways to enable them to contribute effectively to the new agenda.

Received 4 January 2000; Accepted 13 March 2000.

^aDepartment of General Practice and Primary Care, Queen Mary and Westfield College, Medical Sciences, Mile End Road, London E1 4NS and ^bDepartment of General Practice and Primary Care, St George’s Hospital Medical School, Tooting, London SW17 0RE, UK.

The progress towards establishing a career structure for academic general practice has, however, been slow.¹⁰ Before the Royal College of General Practitioners was founded in 1952, there were no courses for GPs in research methods or funds to support them.¹¹ The first University Department and first Chair were established in Edinburgh in 1957 and 1963, respectively. Each of the undergraduate medical schools in the UK now has an academic Department and Professor of General Practice. Additional senior appointments increasingly are being made for Professors of Primary Care Research. Postgraduate general practice education has developed steadily over >20 years, and a range of careers, predominantly part time, has been established, with most Postgraduate Directors now holding full-time posts. However, not all academic GPs aspire to become Professors or Directors of Postgraduate General Practice Education—nor is it desirable that they should do so. What is required is an increase in career pathways to enable GPs to pursue educational and research opportunities within future primary care trusts and health authorities as well as in the more established academic departments.

Many academic departments now provide relevant education and training, with an increasing number of diploma courses and masters degrees being developed for postgraduate students. Courses have been responsive to the changing needs of primary care and aim to offer modularity with improved accessibility and a menu to allow personal development in teaching, research and a range of contemporary issues.

Evidence suggests a growing reluctance of vocationally trained doctors to commit early to full-time GP principal posts, and this has led to the promotion of post-VTS educational schemes.¹² New posts are being created for GP registrars and young principals with protected time for development and research. Flexible posts with linked clinical and protected academic sessions can aid recruitment and retention of GPs in inner city practice.¹³ Young doctors particularly are expecting flexibility with a choice of entry routes into academia and established career pathways. A number of opportunities exist which enable junior staff to develop their research skills, under the personal supervision of a senior academic, whilst undertaking a research project related to general practice.¹⁴

Changes in undergraduate medical education have brought about greatly strengthened teaching links between Universities and general practice. In the last 2 years, expectations have been raised that the implementation of the new R&D support for NHS providers will facilitate the provision of a greater research infrastructure in primary care.⁶ Many academic departments are now linked to primary care research networks. These relatively new networks are gaining support and

momentum around the UK, their number now exceeding 30. They will need to provide access to research expertise, co-ordination of multi-centre research and dissemination of R&D output.¹

— This is a time when mutual support and respect are needed within different components of our discipline. Solutions need to be found not only to bridge perceived gaps between academic and service practice, but also for more effective collaboration between undergraduate departments and the postgraduate education network. Joint accreditation of practices for undergraduate and postgraduate education could offer one model for doing this.

Education and research are only two elements in achieving high professional morale and high quality clinical care in general practice, but they are both important and powerful. Primary care has the opportunity to lead the NHS in involving patients in open and informed decision making about their care. Partnership between academic and service practice will help to secure the knowledge base that is necessary to grasp the current opportunities.

156

References

1. Mant D. *R&D in Primary Care: National Working Group Report*. Leeds: Department of Health, 1997.
2. Pearson M. *Developing Human Resources for Health-related R&D: Next Steps*. 2000, in press.
3. United Kingdom Parliament, Secretary of State for Health. *The New NHS: Modern, Dependable*. London: The Stationery Office, 1997.
4. Department of Health. *A First Class Service: Quality in the New NHS*. London: Department of Health, 1998.
5. Committee of Vice Chancellors and Principals. *Clinical Academic Careers: Report of an Independent Task Force, July 1997*. London: CVCP, 1997.
6. National Health Service Research and Development Task Force. *Supporting Research and Development in the NHS*. London: HMSO, 1994.
7. Medical Research Council. *MRC Topic Review: Primary Health Care 1997*. London: Medical Research Council, 1997.
8. NHS Executive. *SIFT into the Future: Report of the Advisory Group on SIFT*. Heywood: Health Publications Unit, 1995.
9. Department of Health. *A Review of Continuing Professional Development in General Practice: A Report by the Chief Medical Officer*. London: Stationery Office, 1998.
10. Association of University Departments of General Practice. *A Career Structure for Academic General Practice*. London: AUDGP, 1993.
11. Royal College of General Practitioners. *Forty Years On. The Story of the First Forty Years of the Royal College of General Practitioners*. London: RCGP, 1992.
12. van Zwanenberg T (ed.). *GP Tomorrow*. Oxford: Radcliffe Medical Press, 1998.
13. Smith F, Fuller J, Hilton S, Freeman G. The London Academic Training Scheme. *Fam Pract* 1998; **15** (Suppl): 40-44.
14. Lester HE, Carter YH, Dawood D, Hobbs FDR. Survey of research activity, training needs, departmental support and career intentions of junior academic general practitioners. *Br J Gen Pract* 1998; **48**: 1322-1326.

Editorial

Best of both worlds

H. B. M. van de Wiel and
W. C. M. Weijmar Schultz¹

Department of Medical Psychology; and ¹Department of Obstetrics and Gynecology, Groningen University Hospital, The Netherlands

A short while ago, two totally different groups of people at two different places held meetings that nevertheless showed striking similarities. The first meeting was held by a group of health insurers who discussed the 'whys and wherefores' of providing psychological support for cancer patients. Before long, the discussion of issues such as poor support, inadequate treatment or new forms of aids in patient education had moved on to health care provision on the basis of inspiration, enthusiasm and perception. This was all set against the background of the currently well-accepted goal of evidence-based medicine. During the discussion of this goal, it became apparent that more and more research has been suggesting that current medical care can barely withstand the test of criticism. Many of even the most simple of interventions cannot be set down in protocols, and results are often barely distinguishable from placebo. Nevertheless, patients are very satisfied. Evidently, medicine fills a fundamental gap, despite the lack of empirical evidence. The conclusion was that it was better for actions to be driven by ideals, rather than sending patients away without treatment because the effects of a certain treatment have not (yet) been demonstrated.

The second meeting concerned the ups and downs of the *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*. Directly after the recent meeting in Paris (May 13, 2000), the board of governors of the International Society

of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology (ISPOG) held a meeting with the Editors-in-Chief to discuss the purpose of the Journal. They too addressed the dilemma between ideology and evidence-based medicine. On the one hand, the importance of the Journal's scientific status was pointed out, as indicated by the Citation Index, while on the other hand, an appeal was made to have the Journal act as a springboard for innovative, unconventional research and patient care. Various examples were mentioned, such as the publication of papers from young and promising new researchers who have not yet made a name for themselves and pilot studies on new frontiers, but also critical reflections on the current medical establishment. Here too, the conclusion was that it is better to work with human inspiration than with administrative models.

What does this mean for the Journal? Can you expect a storm of ideologically driven manifestos? Will there no longer be room for thorough empirical evaluations or meta-analyses of various treatment options? No! One of the central questions of psychosomatic medicine is: 'What is a body without a soul; and similarly, what is a soul without a body?'

What you can expect, for which we invite active contributions, is an equal balance between the mind (as a source of inspiration and motivation) and the body (whether or not as a body of evidence) in medical

practice.

4 - It has been a tradition of the *Journal of Healthcare Management* to publish the Academy of Management Best Paper in Healthcare Management Award. The paper that won the 1998 award and is now published in this issue is titled "Physician Executives in Managed Care: Characteristics and Job Involvement Across Two Career Stages." In this article, Timothy Hoff at SUNY-Albany examines characteristics, job involvement, and career stage differences among 294 physician executives working in managed care settings. Our congratulations to Dr. Hoff for this most deserved award and a job well done.

8 - 9 - A newer tradition for *JHM* is the interview series that I started with my tenure as editor. While previously we have interviewed scientific, political, and academic leaders, I now want to offer you an exposure to a fascinating clinical leader who has taken on the incredible challenge of gun violence in our society. Dr. Garen Wintemute was named one of *Time Magazine's* Heroes in Medicine last year for his work in this area. In the interview he offers a thorough background of the issue and very practical advice about what you as a healthcare leader in your organization and community can do. I hope you enjoy the interview and gain a few new insights into a problem that does not seem likely to go away too soon.

There are two interesting articles in this issue, one focusing on public-private partnerships to improve community health and the other providing an analysis of 100 major teaching hospitals and examining relationships between competitive strategy, market environment, and financial return. Additionally, we have a fascinating case study written as a collaboration between a university professor and two hospital executives who look closely at the restructuring of the governance and management of a major medical center consisting of eight hospitals and over 100 outpatient sites. Their experience and findings, presented in the form of critical success factors, should prove useful to many of you in the field who are struggling to better position your own organizations.

17 - 18 - At the conclusion of this first year of the journal with its new name and format, I want to give special thanks to Erin Silva and Sheryl Lilke for their hard work and numerous contributions. Additionally, many of you have served *JHM* as reviewers, advisors, and authors. Thank you for all that you do to make the *Journal of Healthcare Management* the valuable publication that it is.

33 - Happy holidays,

James A. Johnson, Ph.D.
 Editor
 jhm@muscd.edu

Current literature

Access denied – competition for APC space among T cells

J Kiedl, R.M. et al. (2000) T cells compete for access to antigen-bearing antigen-presenting cells. *J. Exp. Med.* 192, 1105–1113

Immunodominance describes the fact that only a fraction of the major histocompatibility complex (MHC) binding peptides derived from any given antigen are ultimately recognized by B cells or T cells during a cellular immune response. From a T-cell point of view, this means that only a small part of the potentially reactive naive cells get the opportunity to be activated and proliferate. Overall, this phenomenon leads to sharp increases in receptor specificities as well as decreases in the oligoclonality of recall responses to the same agent. Whereas earlier studies have mainly attributed this event to differential efficiency in the loading of peptides into MHC molecules of antigen presenting cells (APCs), recent evidence points to a novel mechanism, namely the competition of T cells for space on the surface of APC.

Now, Kiedl and colleagues¹ demonstrate convincingly that T-cell competition indeed takes place *in vivo*. They report that adoptive transfer of OT-1 T cells, which recognize

a peptide of chicken ovalbumin (OVA) in the context of MHC I with very high affinity, shuts off the development of endogenous OVA-reactive T cells in a mouse after challenge with an OVA-expressing virus. In both a primary as well as a secondary response, OT-1 cells potently suppressed the expansion of endogenous OVA-specific CD8⁺ T cells. Intriguingly, this suppression was not antigen restricted, as distinct clones against a subdominant peptide of OVA were equally suppressed by OT-1. Thus, it appeared that OT-1 cells physically blocked access to the APC for other T-cell specificities. This assumption was strongly affirmed by an experiment showing that even the response to a totally irrelevant second peptide could be blocked by OT-1, when this peptide was externally loaded on dendritic cells (DCs) together with the dominant OVA-peptide, but not when it was loaded on separate DCs. The blocking effect of OT-1 cells could be partially overcome by

infusion of larger amounts of peptide-loaded APC, further substantiating the notion that APC-surface was indeed the limiting factor for the process.

Although this study offers a persuasive explanation for the occurrence of immune dominance, it also poses significant questions. The data imply that during an ongoing prominent immune response, there is a selective immune incompetence to other invading antigens. Moreover, because only CD8 responses were analysed here, it is important to test whether CD4 and CD8 responses also interfere with each other. This is particularly relevant for the concept of APC licensing by CD4 T cells as a means of help for the development of CD8 responses. Other interesting implications are that high-affinity T cells might also compete with each other for access to APC, and that the affinity of the T-cell receptor to MHC-peptide might not even be relevant for competition. These issues will provide interesting avenues for future research.

Stephan Grabbe
(grabbe@uni-muenster.de)

Developmentally regulated TCR efficiency

I Dautigny, N. and Lucas, B. (2000) Developmental regulation of TCR efficiency. *Eur. J. Immunol.* 30, 2472–2478

Mature T cells do not respond to those MHC-peptide complexes that they have been positively selected on as thymocytes, indicating that their activation threshold has been altered. Moreover, effector and memory T cells not only respond faster to antigenic stimulation but also with an increased efficiency, which results in costimulation-independent responses. Thus, the activation threshold of T cells is developmentally regulated – however, the underlying mechanism remains in the dark.

Dautigny and Bruno¹ address this question by using a novel approach and they have come up with a surprising answer: the activation threshold of T cells is regulated, at an early stage, by modulation of the efficiency of TCR-triggering. The authors used the well-established method of assessing TCR-internalization to measure the efficiency

of TCR triggering in various thymocyte populations, naive and memory T cells. They used the mathematical formalism of enzyme kinetics to assess the extent and kinetics of TCR-triggering quantitatively in the various cell populations. As has been observed previously for naive T cells, their results indicate that TCR-dimerization is required for thymocyte and T-cell activation. In addition, their results show that the proportion of engaged TCRs that dimerize and internalize changes during development: TCR efficiency was high in double-positive thymocytes, low in naive T cells and high again in memory T cells. Intriguingly, the efficiency of TCR triggering was inversely proportional to the TCR density on the different cell types, that is, cell populations with low TCR density exhibited increased efficiency of TCR triggering.

These observations are best explained with a limiting intracellular factor, such as Lck, that interacts with coreceptors and the TCR. This factor might be diluted out at high TCR densities, leading to a reduced efficiency of productive TCR triggering and T-cell activation. In particular, the availability of Lck or similar molecules might regulate the lag phase between TCR engagement and signal generation, a parameter that is central in the kinetic proof-reading model of T-cell activation. This possibility is supported by the recent finding that Lck is differentially localized in naive and memory T cells. Whereas Lck is distributed in cytoplasmic compartments in naive T cells, it is targeted to the cell membrane and bound to coreceptors in memory T cells. This could reduce the activation threshold of memory T cells by increasing the efficiency of TCR triggering, as shown by Dautigny and Lucas.

Martin Bachmann (bachmann@cytos.com)

Is Antibiotic Prophylaxis without Risk?

C. Ruef

Antibiotics are used prophylactically in a number of situations. The most common setting is the perioperative use of antibiotics in order to prevent surgical site infections. In addition, dental and other invasive procedures call for the use of antibiotic prophylaxis in patients at risk for the development of endocarditis. Cellular immunosuppression in the context of organ transplantation or diseases such as advanced HIV infection require the long-term use of antibiotics, typically cotrimoxazole, to reduce the risk for the development of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Many oncology units prescribe antibiotics prophylactically for patients during periods of neutropenia.

Given the increasing prevalence of resistant microorganisms in the outpatient as well as the inpatient setting [1], the question must be raised whether the prophylactic use of antibiotics is without problems regarding the selection of resistant microorganisms. The study of von Baum et al. in this issue of *INFECTION* provides some answers to this question [2]. Among 104 patients with hematologic-oncologic malignancies only 31 were colonized with *Escherichia coli*, probably due to the potent effect of ciprofloxacin, which was used routinely in these patients, on fecal flora [3]. 10.6% were found to carry ciprofloxacin-resistant *E. coli* in their perianal area. This rate is clearly increased compared to the rare presence of ciprofloxacin-resistant *E. coli* in feces of healthy volunteers [4]. More than 80% of patients with resistant *E. coli* in the study of von Baum had received treatment with ciprofloxacin, whereas only 50% of patients with ciprofloxacin-susceptible *E. coli* had been exposed to this antibiotic. Probably due to the small sample size, this difference did not reach statistical significance. Nevertheless, during the study one of the patients developed septicemia with a ciprofloxacin-resistant *E. coli* that was genotypically identical with a perianal isolate, illustrating the problem of antibiotic resistance in this patient population [2]. Therapeutic problems caused by resistance may be compounded by the fact that in some isolates, multiple modes of resistance may be present simultaneously, including the presence of extended-spectrum betalactamases (ESBL) [5].

It is clear that the decision regarding the use of quinolones for selective decontamination of the gastroin-

testinal tract in oncology patients cannot be based on resistance considerations only. Other aspects such as the potential benefit of risk reduction regarding bacterial infections originating from the gastrointestinal tract must also be considered. Future studies are therefore needed to define patient populations at low risk for invasive infections. In these populations the use of prophylaxis might be safely avoided [6].

In considering the effect of antibiotic prophylaxis on the gastrointestinal flora, it is important to realize that antibiotics with a broad antibacterial spectrum, such as fluoroquinolones, will essentially annihilate the aerobic gut flora as has been clearly demonstrated by Krueger et al. [3]. In this issue of *INFECTION* Oh et al. report that the anaerobic flora is also markedly affected by the use of the fluoroquinolone clinafloxacin [7]. Oral administration of 200 mg clinafloxacin twice daily for 7 days resulted in sustained suppression of *Bacteroides* spp. in healthy volunteers. This effect was still observed 1 week after cessation of therapy. In addition, a significant increase in the number of clinafloxacin-resistant strains of *Bacteroides fragilis* group spp. was observed during the administration period [7].

This observation as well as earlier observations of the development of fluoroquinolone resistance during treatment [8], or the recent shift of bacteria isolated from blood cultures during septicemia episodes in granulocytopenic patients towards a predominance of gram-positive microorganisms [9], makes clear that using antibiotics prophylactically will not prevent bacterial infections in neutropenic patients in a sufficiently reliable manner. Uncritical use of these antibiotics in these circumstances is therefore not justified. Additional studies are urgently needed to assess the risks and benefits of antimicrobial prophylaxis in the setting of neutropenia, but also in other situations where the prophylactic use of antibiotics is being considered.

In order to take on the challenge of increasing antibiotic resistance [10], it is crucial to develop a comprehensive approach to antibiotic utilization in the hospital [11]. Benchmarking one's own antimicrobial utilization data against the data of other hospitals might help to assess the current situation and might yield useful information as a basis for future intervention [12]. While many studies have

tackled the use of antibiotics and their impact in the therapeutic setting, the studies discussed here and presented at length in this issue of *INFECTION* are just a stepping-stone for more work regarding the impact of prophylactic use on this big challenge to medicine. *INFECTION* will devote adequate space for scientific contributions in this very important field of research.

Infection 2000; 28: 259–260

References

1. Kresken M, Hafner D and the Study Group Bacterial Resistance of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy: Drug resistance among clinical isolates of frequently encountered bacterial species in central Europe during 1975–1995. *Infection* 1999; 27 (suppl 2): S2–8.
2. Von Baum H, Franz U, Geiss HK: Prevalence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in hematologic-oncologic patients. *Infection* 2000; 28: 278–281.
3. Krueger WA, Ruckdeschel G, Unertl K: Elimination of fecal *Enterobacteriaceae* by intravenous ciprofloxacin is not inhibited by concomitant sucralfate – a microbiological and pharmacokinetic study in patients. *Infection* 1999; 27: 335–340.
4. Van de Mortel HJE, Jansen EJP, Dinant GJ, London N, Palacios Prù E, Stobberingh EE: The prevalence of antibiotic-resistant faecal *Escherichia coli* in healthy volunteers in Venezuela. *Infection* 1998; 26: 292–297.
5. Stobberingh EE, Arends J, Hoogkamp-Korstanje JAA, Goessens WHF, Visser MR, Buiting AGM, Debets-Ossenkopp YJ, van Ketel RJ, van Ogtrop ML, Sabbe LJM, Voorn GP, Winter HLI, van Zeijl JH: Occurrence of extended-spectrum betalactamases (ESBL) in Dutch hospitals. *Infection* 1999; 27: 348–354.
6. Fenelon L: Strategies for prevention of infection in short-duration neutropenia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 590–592.
7. Oh H, Nord CE, Barkholt L, Hedberg M, Edlund C: Ecological disturbances in intestinal microflora caused by clinafloxacin, an extended spectrum quinolone. *Infection* 2000; 28: 272–277.
8. Deguchi T, Kawamura T, Yasuda M, Nakano M, Fukuda H, Kato H, Kato N, Okano Y, Kawada Y: In vivo selection of *Klebsiella pneumoniae* strains with enhanced quinolone resistance during fluoroquinolone treatment of urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1609–1611.
9. Johnsson PJH, Sternby E, Ursing B: Septicemia in granulocytopenic patients: a shift in bacterial etiology. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 357–360.
10. Tenover FC, Hughes JM: The challenges of emerging infectious diseases. Development and spread of multiply-resistant bacterial pathogens. *JAMA* 1996; 275: 300–304.
11. Gerding DN: Good antimicrobial stewardship in the hospital: fitting, but flagrantly flagging. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 253–255.
12. Lawton RM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE Jr, and the Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Hospitals: Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals: the status of the 1997 SHEA/IDSA position paper recommendations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 256–259.



EDITORIAL

POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY FOR LUNG CANCER: THE BREAST CANCER STORY ALL OVER AGAIN?

LAWRENCE B. MARKS, M.D. AND LEONARD R. PROSNITZ, M.D.

Duke University Medical Center, Durham, NC

A recent meta-analysis published in *Lancet* suggests that postoperative radiotherapy is detrimental to patients with non-small-cell lung cancer (1). This meta-analysis includes 2128 patients from 9 randomized trials conducted since 1965. Overall, the meta-analysis suggests that RT reduces the risk of local regional recurrence but has a detrimental effect on overall survival ($p = 0.001$). There was no identifiable subgroup for whom there was an improved survival with RT. The authors conclude that postoperative RT should not be used in completely resected non-small-cell lung cancer.

Approximately 25% of the patients in this study had Stage I disease, while an additional approximate 33% of patients had Stage II disease. Less than half of the patients had Stage III disease. The data show a clear trend for the largest detrimental effect in patients with Stage I disease. The effect in Stage II disease was smaller. There was no difference in survival amongst those with Stage III disease. As the extent of nodal disease parallels the stage, findings were similar regarding the degree of nodal involvement.

Radiation therapy, like all cancer therapies, has the potential to cause serious toxicity and should not be indiscriminately delivered. Chest irradiation can impair cardiopulmonary function, cause esophagitis with secondary dehydration and weakness. The cure rate with surgical resection in node negative patients exceeds 50%. Presently, such patients are not generally considered for postoperative RT, since the predominant mode of failure is systemic. The rationale for thoracic RT increases with advancing disease stage, because the risk of intrathoracic recurrence increases. The risk of systemic recurrence, however, remains dominant, minimizing the potential impact of RT on survival.

It is interesting to note that the detrimental effect of thoracic RT on survival was not demonstrated in the patients with Stage III (or mediastinal node positive) disease. It seems unlikely that radiation-induced morbidity/mortality would be less in this group than in earlier stage patients. In fact, patients with higher stage disease probably had larger radiation fields than patients with lower stage disease. We would interpret this observation to mean that radiation therapy in higher stage patients did improve lung cancer-specific survival. It is likely that the

detrimental effects offset the benefits regarding cancer-specific survival. In earlier stage patients, it appears that the morbidity outweighs the benefits regarding cancer-specific survival, leading to an overall detrimental effect (Fig. 1). This detrimental effect may not be as significant today with modern equipment and techniques, as it was in the cobalt era (2).

This is exactly the same scenario that we have seen with postmastectomy radiation therapy for patients with breast cancer. Early studies and overviews suggested a detrimental effect of radiation on overall survival. Cause-specific analyses suggested an increased risk of cardiac mortality that was offsetting the benefit regarding cancer-specific survival (3, 4). Later studies, including patients treated with more modern radiation therapy techniques, suggest that post-mastectomy RT does improve survival (5, 6).

The authors of the recent PORT meta-analysis suggest that postoperative chemotherapy may be more efficacious than RT. However, chemotherapy and radiation therapy should not be viewed as competitors. They are synergistic modalities that address the cancer problem in different ways. Maneuvers to reduce the local regional tumor burden such as thoracic RT will enhance the ability of systemic therapy to improve survival (since the tumor burden in the local regional site is probably greater than that systemically). In fact, thoracic irradiation was used in both arms of the study by Rosell et al. that illustrated an improvement in outcome with preoperative chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer (7). Similarly, local regional therapy can impact on survival only if microscopic metastatic disease is controlled. This synergism is shown schematically in Fig. 2. The complementary effects of radiation and chemotherapy have been recognized in chemo-sensitive diseases such as Hodgkin's disease (8), and neuroblastoma (9, 10).

We predict that future improvements in systemic therapy for lung cancer will enhance the ability of postoperative mediastinal irradiation to improve survival. Such radiation must be carefully administered with appropriate planning to minimize the amount of normal lung and heart that are irradiated in order to avoid treatment-related morbidity or mortality.

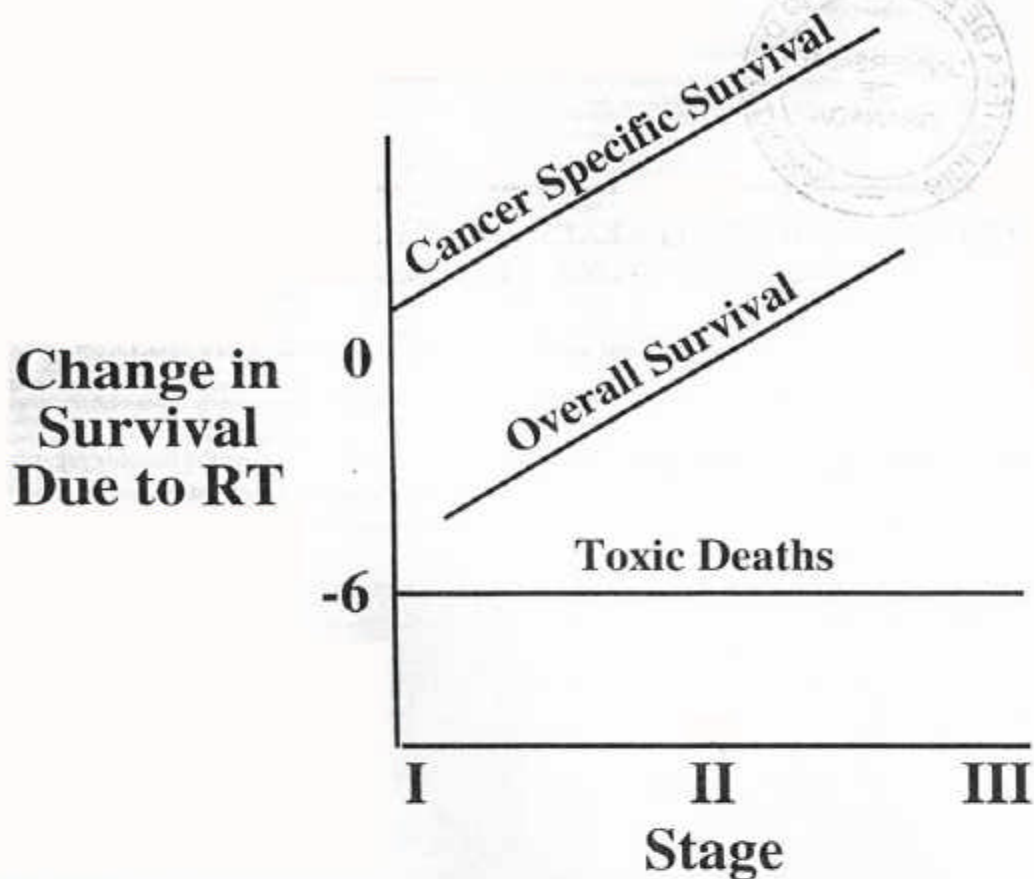


Fig. 1. Hypothetical figure. Data from the PORT study suggest an excess death rate of approximately 6% due to the radiation toxicity. This toxicity is assumed to be present with all patient subgroups (horizontal line). The observed stage-dependent differences in the impact of radiation on overall survival (lower angled line) might be explained by the stage-dependent differences in cancer-specific survival (upper angled line).

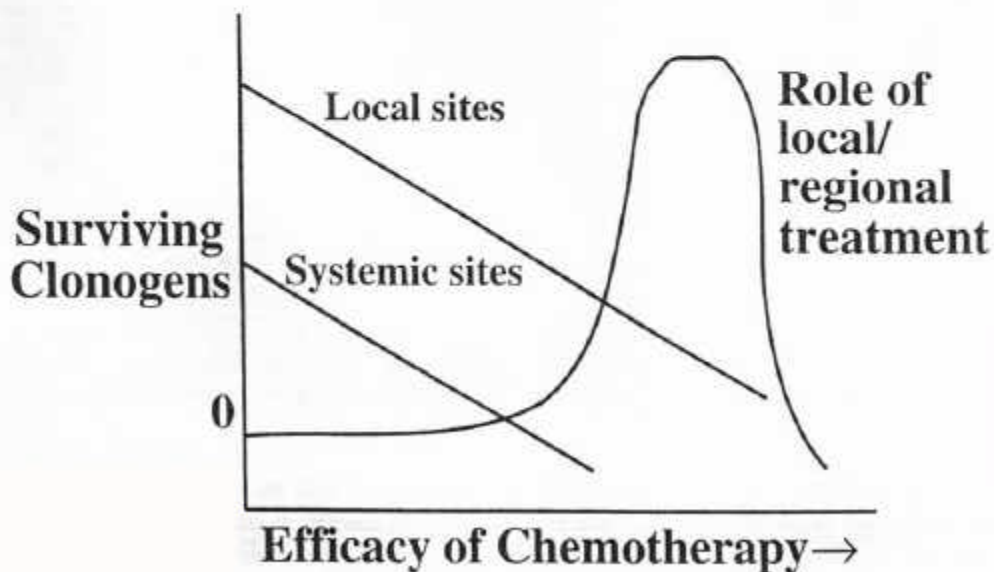


Fig. 2. The anti-tumor effects of systemic and local treatments are synergistic. As chemotherapy improves to better sterilize distant disease, improvements in local/regional control will be more important (assuming that chemotherapy is better able to deal with distant sites than local/regional sites since the tumor burden is lower in the former than latter). As chemotherapy becomes able to control both distant and local/regional disease, the role of local-only treatment declines.

REFERENCES

1. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non small-cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised trials. *Lancet* 1998;352:257-263.
2. Munro AJ. What now for postoperative radiotherapy for lung cancer? (Commentary). *Lancet* 1998;352:250-251.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1444-1455.
4. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, *et al.* Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:447-453.
5. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, *et al.* Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997;337:949-955.
6. Ragaz J, Jackson SM, Nhu L, *et al.* Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-962.
7. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, *et al.* A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330:153-158.
8. Rosenberg SA, Kaplan HS. The evolution and summary results of the Stanford randomized clinical trials of the management of Hodgkin's disease: 1962-1984. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:5-22.
9. Pole JG, Casper J, Elfenbein, *et al.* High dose chemotherapy supported by marrow infusions for advanced neuroblastoma: A pediatric Oncology Group study. *JCO* 1991;9:152-158.
10. Castleberry RP, Kun LE, Shuster JJ, *et al.* Radiotherapy improves the outlook for patients older than 1 year with Pediatric Oncology Group Stage C neuroblastoma. *JCO* 1991; 9:789-795.

Chemotherapy Impregnated Plastic Biliary Endoprostheses: One Small Step for Man(agement) of Cholangiocarcinoma . . .

SEE ARTICLE ON PAGE 916

14 - Cholangiocarcinoma is a devastating disease that is resectable for cure in only a small minority of patients. Moreover, its palliation using treatment modalities such as internal and external beam radiation therapy and chemotherapy has been disappointing. Klatskin noted that patients with cholangiocarcinoma die from progressive biliary obstruction rather than from extensive regional or metastatic disease,¹ and this view led to surgical palliation. Obstruction by tumor is approached now by percutaneous or endoscopic placement of plastic biliary endoprostheses. These plastic biliary stents have limited effectiveness—not necessarily because of stent occlusion, which can be managed by repeated stent exchanges—but because the tumor progresses to involve the hepatic duct tributaries. The disease then becomes technically unmanageable by stenting.

15 - Recently, new approaches have emerged. One is the use of expandable metal stents, their superior patency resulting in decreased stent occlusion and a reduction in overall hospital stay and number of interventions, relative to plastic stents.^{2,3} Photodynamic therapy (PDT) also appears promising, providing excellent palliation and increased patient survival as compared with historic controls.^{4,5} The disadvantages of PDT are the technical difficulties in delivering laser light into the biliary tree, high cost, and systemic photosensitization. The latter may impact quality of life in these terminal patients because it restricts outdoor activities. Also, PDT cannot be combined with expandable metal stents, for the reason that necrotic tumor and tissue generated by PDT sloughs into the lumen of the stent through open interstices, occluding it. Treatment requires placing an impermeable plastic stent. Also, PDT may lead to biliary fistulae, which require a plastic stent because the metal mesh stent is permeable to bile (personal communication, Frieder Berr). In other words, if PDT is used to treat cholangiocarcinoma, one cannot also take advantage of the improved palliation afforded by metal stents; patients continue to require plastic stent exchanges to manage occlusions.

In this issue of HEPATOLOGY, Mezawa et al.⁶ report a novel approach to the palliation of cholangiocarcinoma—the use of carboplatin-impregnated plastic biliary stents to deliver chemotherapy directly to tumor tissue. They show that the treated stent is cytotoxic towards human cholangiocarcinoma cells in culture and is fatal towards tumor implanted subcu-

taneously *in vivo* in mice. A significant reduction of tumor size was seen when the carboplatin stent was placed in the tumor but not at a remote site. Thus, the chemotherapeutic effect is local rather than systemic. Finally, the authors placed these stents in 5 patients and showed reduction of stricture length in all 5 after 4 weeks. No damage to non-neoplastic tissue was seen and no systemic toxicity occurred. Although no patient became stent free, average survival was 11 months with 2 patients still alive at 13 months.

Since the patients enrolled in this preliminary study had been treated already with plastic stents, with normalization of the serum bilirubin, the efficacy of the carboplatin stent for functionally relieving obstruction remains to be established. A comparison study is that of Ortner et al.,⁷ who administered PDT to patients with Bismuth type III and IV tumors after stenting had failed to reduce the serum bilirubin by at least 50%. In this group, PDT produced a significant reduction in serum bilirubin. In the present study, the Bismuth types were not mentioned, and it would appear that at least two patients were Bismuth type I. It is worth noting, however, that progression of the strictures further into the hilum and intrahepatic ducts did not occur. This “protection” of the hilum and proximal biliary tree from progression may be more important than a reduction in absolute tumor burden. Although the tumor volume was reduced in all patients following therapy, the authors do not define their criteria for partial response (3 patients) and nonresponse (2 patients). There are additional questions that remain to be answered with regard to carboplatin-coated stents: What is the correlation between a change in stricture length and overall tumor burden? the depth of penetration of the drug into the tumor? and the cost of these stents relative to standard plastic stents?

The next step is prospective randomized controlled trials in patients with perihilar cholangiocarcinoma comparing plastic stenting alone with (1) metal stenting alone, (2) plastic stenting combined with PDT, and (3) chemotherapy impregnated plastic stents. The future prospects include development of chemotherapy-impregnated expandable metal stents, in place of plastic, to combine the advantages of both treatment modalities. Additionally, radioactive metal biliary stents may be envisioned, as described in the cardiovascular literature for suppression of neointimal hyperplasia.⁸ This study represents one small step in the management of cholangiocarcinoma but potentially a giant leap for the field of stent-guided locoregional delivery of chemotherapy for the treatment of biliary malignancies. - 87

Abbreviation: PDT, photodynamic therapy.

From the Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Medical Center, Rochester, MN.

Received August 3, 2000; accepted August 17, 2000.

Address reprint requests to: Todd H. Baron, M.D., F.A.C.P., 200 First Street SW, Eisenberg BA, Rochester, MN 55905. E-mail: baron.todd@mayo.edu; fax: 507-266-6931.

Copyright © 2000 by the American Association for the Study of Liver Diseases.

0270-9139/00/3205-0087\$3.00/0

doi:10.1053/jhep.2000.19217

TODD H. BARON, M.D., F.A.C.P.

Associate Professor of Medicine

Senior Associate Consultant

Division of Gastroenterology and Hepatology

Mayo Medical Center

Rochester, MN

REFERENCES

1. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis: an unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med* 1965;38:241-256.
2. Peters RA, Williams SG, Lombard M, Karani J, Westaby D. The management of high-grade hilar strictures by endoscopic insertion of self-expanding metal endoprosthesis. *Endoscopy* 1997;29:10-16.
3. Wagner HJ, Knyrim K, Vakil N, Klose KJ. Plastic endoprosthesis versus metal stents in the palliative treatment of malignant hilar biliary obstruction. A prospective and randomized trial. *Endoscopy* 1993;25:213-218.
4. Ortner MA, Liebetruh J, Schreiber S, Hanft M, Wruck U, Fusco V, Muller JM, et al. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 1998;114:536-542.
5. Berr F, Wiedmann M, Tannapfel A, Halm U, Kohlhaw KR, Schmidt F, Wittekind C, et al. Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved palliation and extended survival. *HEPATOLOGY* 2000;31:291-298.
6. Mezawa S, Homma H, Sato T, Doi T, Miyanishi K, Takada K, Kukitsu T, et al. A study for carboplatin coated tube for the unresectable cholangiocarcinoma. *HEPATOLOGY* 2000;32:916-923.
7. Watanabe S, Osa A, Sekine T, Ishioka NS, Koizumi M, Kojima T, Hasegawa A, et al. Production of radioactive endovascular stents by implantation of ^{133}Xe ions. *Applied Radiation Isotopes* 1999;51:197-202.

Genomic Medicine and the Individual Patient—Byte to Bedside

A Call for Papers

Catherine D. DeAngelis, MD, MPH

Roger N. Rosenberg, MD

Jeanette M. Smith, MD

Why should any particular person be singled out to suffer a particular disease? Patients ask, "Why me?" and the up-to-the-minute answer is provided by the media, usually with pontifical certainty and authority, "It's in your genes." And there is some truth in it.¹

DESPITE THE CURRENT EXCITEMENT AND HUBBUB surrounding the mapping of the human genome, the typical busy clinician heading for the examination room is probably not thinking much about the role of genetics in the patient's problem. The clinical relevance of the Human Genome Project^{2,3} is evolving but far from being established. However, it seems likely that the rapid accumulation of data on gene function will result in new approaches to patient care both incrementally (eg, diagnostic testing) and globally by "modifying medical thinking."⁴ Of course, genetic testing is already central to the evaluation of some conditions, such as BRCA-related breast cancer.⁵

The term *genomics* (the systematic study of complete genomes⁶) is becoming increasingly familiar. The implications for medicine of the sequencing of the human genome in part involve a better understanding of disease mechanisms through the correlation of genetic variation with disease.⁷ Patients also may benefit from applications of pharmacogenetics data, an example of "functional genomics," which will help physicians decide, based on analysis of the patient's DNA, whether the patient will respond to a given medication.⁸

Development of computer modeling techniques will further accelerate the rate of accumulation of such knowledge and as recently noted, "... biology in the 21st century is rapidly becoming an information science. Hypotheses will arise as often in silico as in vitro."⁹

Availability of genomic data will permit analysis of similarities in gene sequences between humans and other organisms for which the function of the gene in question is known,⁷ resulting in rapid elucidation of human gene function. A comparative analysis of similarities in genetic material between different organisms⁸ revealed substantial overlap, with implications for understanding human gene function based on knowledge derived from invertebrates, for example.

In recognition of the importance of increasing our understanding of medical genetics, THE JOURNAL and many of the ARCHIVES Journals plan to publish theme issues dedi-

cated to human genetics and genomics in November 2001. We invite the submission of manuscripts for these issues.

Original research reports, systematic reviews, brief reports, special communications, and commentaries on human genetics research are of interest. Some suitable topics include the genetic origins of disease, functional genomics, pharmacogenetics, preventive and therapeutic interventions, clinical screening issues, genetic epidemiology, gene therapy, environmental factors, and education issues. Also welcome are ethical, economic, and policy analyses relevant to genetics.

As is our usual policy, submissions will be subject to editorial evaluation and peer review with no guarantee of acceptance. Manuscripts received by May 1, 2001, will have the best chance of consideration for the theme issue. High-quality submissions also may be considered for other issues of JAMA or (with the authors' permission) may be referred for consideration by one of the ARCHIVES specialty journals.

In 1953, Linus Pauling observed "... that the formulation of their structure by Watson and Crick may turn out to be the greatest development in the field of molecular genetics in recent years."⁹ It is clear that remarkable advances in genetics are continuing to occur. The ultimate goal for these efforts is the ability to interpret the information for use in improving care for the individual patient. We welcome your submissions toward that end and look forward to sharing in the spirit of discovery.

REFERENCES

- Childs B. Medicine through a genetic lens. In: Hager M, ed. *The Implications of Genetics for Health Professional Education*. New York, NY: Josiah Macy Jr Foundation; 1999:27-53.
- Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg D. The human genome project. In: *Principles of Medical Genetics*. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1998:231-243.
- Strachan T, Read AP. The human genome project. In: *Human Molecular Genetics*. Oxford, England: BIOS Scientific Publishers Ltd; 1996:335-365.
- Couch FJ, Hartmann LC. BRCA1 testing—advances and retreats. *JAMA*. 1998; 279:955-957.
- Lander ES, Weinberg RA. Genomics: journey to the center of biology. *Science*. 2000;287:1777-1782.
- Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature*. 2000;405: 857-865.
- Wade N. Now, the hard part: putting the genome to work. *New York Times*. June 27, 2000; Science Times section.
- Rubin GM, Yandell MD, Wortman JR, et al. Comparative genomics of the eukaryotes. *Science*. 2000;287:2204-2215.
- Judson HF. *The Eighth Day of Creation: The Makers of the Revolution in Biology*. New York, NY: Simon & Schuster Inc; 1980:179.

Author Affiliations: Dr DeAngelis is Editor and Dr Smith is a Contributing Editor, JAMA; and Dr Rosenberg is from the Department of Neurology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, and is Editor of the Archives of Neurology. **Corresponding Author and Reprints:** Catherine DeAngelis, MD, MPH, JAMA, 515 N State St, Chicago, IL 60610 (e-mail: cathy_deangelis@ama-assn.org).

Editorial: Increasing the Options—New 3',5' Cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP)-Responsive Promoters and New Exons in the cAMP Response Element Modulator Gene

Both cAMP response element binding (CREB) and cAMP response element modulator (CREM) proteins bind to cAMP response elements (CRE) in genes regulated by cAMP (1). These proteins possess similar elements including regulatory regions responsive to phosphorylation, Gln-rich transactivation domains (τ), and basic region Leu zipper (bZIP) domains responsible for dimerization and interaction with DNA (Fig. 1). The complexity of transcriptional responses to cAMP signals in a given cell is compounded by the expression of multiple isoforms, particularly of CREM. These result from the use of alternate promoters and transcription initiation sites, intron/exon junction splicing choices, poly-A sites affecting message stability, and translation initiation sites.

CREM gene transcripts undergo extensive alternative splicing involving one or multiple exons, generating a large number of CREM messenger RNA (mRNA) isoforms. Although more than one isoform can be expressed in a given cell, the choices are not entirely random and can be both cell specific and regulated (1–10). Not surprisingly, CREM proteins transcribed from mRNAs lacking both exons encoding transactivation domains but retaining the DNA binding site determinants act as transcriptional repressors, whereas isoforms containing one or more transactivation domains can act as transcriptional activators of genes regulated by CREs (1, 2, 10). The P1 promoter responsible for generation of the large majority of CREM mRNA isoforms has been reported to be constitutive (2). Alterations in the concentration of full-length CREM τ forms are determined, at least in part, by changes in mRNA stability (1, 4). An important alternative promoter (P2) contains multiple CREs (3). The products of transcription from this promoter, inducible cAMP early repressors (ICERs), are truncated molecules that retain the ability to bind to the CRE but not to activate transcription. Because the transcription of ICERs is enhanced by cAMP, the resulting proteins provide a potent negative feedback loop for CREM action that has been demonstrated to be important in a number of cell types (1).

In an article in this issue by Daniel *et al.* (11), evidence is presented for use in the testis of two new promoters and two new exons containing translation initiation codons within the CREM gene. Both of these promoter regions (P3 and P4) and the respective exons $\theta 1$ and $\theta 2$ were mapped on genomic DNA between the exon containing a previously described

translation start codon (Exon B in Fig. 1) and the exon containing most of the first transactivation domain (Exon C). In reporter assays, both rat P3 and P4 promoters were found to be cAMP responsive. Thus CREM mRNA forms potentially up-regulated by cAMP now include CREM $\theta 1$ and CREM $\theta 2$, as well as the ICERs.

The data are consistent with significant expression of CREM $\theta 1$ and CREM $\theta 2$ mRNA in testis and in few or no other places. In testis, CREM gene transcripts undergo cell-specific, stage-dependent alternative splicing in the germ cells (1, 2, 12), and *crem* null mice exhibit an arrest in spermiogenesis (13, 14). Available data are consistent with the expression of limited amounts of truncated repressor forms of CREM mRNA generated from the P1 promoter in early germ cells and large amounts of the activator forms of CREM (CREM τ s) in haploid germ cells (2). The coactivator protein ACT, which facilitates CREM τ action without the requirement for phosphorylation, is expressed concomitantly with CREM τ (15). ICERs, generated from the cAMP-regulated P2 promoter, are not present in significant amounts in germ cells. The article by Daniel *et al.* provides evidence for differential expression of CREM $\theta 1$ and CREM $\theta 2$ mRNAs as a function of the stage of the seminiferous tubule cycle and during the first wave of spermatogenesis in testicular maturation. These data, while consistent with expression of CREM $\theta 2$ and CREM $\theta 1$ mRNA primarily in premeiotic and postmeiotic germ cells, respectively, await more direct confirmation.

These studies expand the possibilities for regulation of CREM expression and raise some interesting questions. If both P3 and P4 promoters are cAMP-responsive, what accounts for the apparent differential expression of the two respective products? Daniel *et al.* suggest that the P3 promoter (CREM $\theta 1$) is more sensitive to cAMP regulation than the P4 promoter (CREM $\theta 2$). Expression of CREM $\theta 1$ mRNA in postmeiotic germ cells would be consistent with the potential for regulation of P3 by CREM τ , which is highest in these cells. Other elements may be more important for P4. Clearly, there is much more to be learned about the regulation of the P3 and P4 CREM promoters.

Assuming that CREM $\theta 1$ and CREM $\theta 2$ proteins are expressed in significant amounts, what could be their functions? Exons $\theta 1$ and $\theta 2$ both contain translation initiation codons. Full-length complementary DNAs that use these ATGs and contain transactivation τ and bZIP domains were prepared from testis mRNA. The resulting proteins presumably would activate CRE-directed transcription. Furthermore, inclusion of exon $\theta 1$ introduces additional potential

Received August 24, 2000.

Address all correspondence and requests for reprints to: Barbara M. Sanborn, Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Texas Houston Medical School, Houston, Texas 77030.

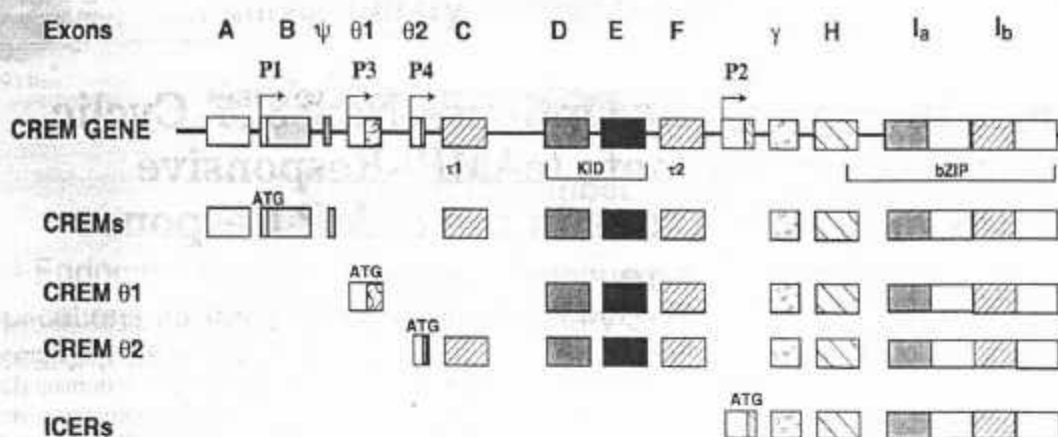


FIG. 1. Exon structure of the CREM gene showing the promoters and translation initiation ATG codons described. Exon size and intron distance are not to scale. A number of other functional translation initiation codons have been described within other exons (1, 8, 10), and many alternative splice variants involving one or more of the exons shown have been reported (1–9) but are not shown. The depiction of the relative location of P3 and P4 and the related exons and the predominant CREM $\theta 1$ and CREM $\theta 2$ transcripts are based on the information provided in the article by Daniel *et al.* (11).

phosphorylation sites that may impart unique regulation. It is also possible that structural changes related to the inclusion of either exon or the absence of the N-terminal region present in CREM forms derived from the use of the P1 promoter may alter interactions with other proteins in the transcriptional initiation complex. Potentially, CREM $\theta 1$ and CREM $\theta 2$ proteins could compete as homodimers or heterodimers with other CRE binding proteins in a given cell type. In this case, responses would reflect the relative concentrations of the various activator and inhibitor isoforms and the properties of the dimers formed (8, 16).

The molecular mechanisms regulating alternative choices of CREM promoters and splicing sites and the basis for cell-specific expression of specific CREM isoforms remain poorly understood. The unique features of CREM $\theta 1$ and CREM $\theta 2$ may relate to their potential up-regulation by cAMP or to some special regulatory element or interaction imparted by their structure. In the end, the importance of CREM $\theta 1$ and CREM $\theta 2$ will be determined by the degree of expression of the respective proteins in specific cells, relative to the expression of other CREM forms and other regulators of CRE-regulated transcription. The observations of Daniel *et al.* add an additional dimension to this important area of investigation and reemphasize the importance of cellular context in understanding the influences of CREM on gene function.

Barbara M. Sanborn
Department of Biochemistry and Molecular Biology
University of Texas Houston Medical School
Houston, Texas 77030

References

- DeCesare D, Sassone-Corsi P 2000 Transcriptional regulation by cyclic AMP-responsive factors. *Prog Nucleic Acids Res* 64:343–368
- Foulkes NS, Mellstrom B, Benusiglio E, Sassone-Corsi P 1992 Developmental

switch of CREM function during spermatogenesis: from antagonist to activator. *Nature* 355:80–84

- Molina CA, Foulkes NS, Lalli E, Sassone-Corsi P 1993 Inducibility and negative autoregulation of CREM: an alternate promoter directs the expression of ICER, an early response repressor. *Cell* 75:875–886
- Foulkes NS, Schlotter F, Peret P, Sassone-Corsi P 1993 Pituitary hormone FSH directs the CREM functional switch during spermatogenesis. *Nature* 362:264–267
- Monaco L, Foulkes NS, Sassone-Corsi P 1995 Pituitary follicle-stimulating hormone (FSH) induces CREM gene expression in Sertoli cells: involvement in long-term desensitization of the FSH receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:10673–10677
- Walker WH, Sanborn BM, Habener JF 1994 An isoform of transcription factor CREM expressed during spermatogenesis lacks the phosphorylation domain and represses cAMP-induced transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:12423–12427
- Inada A, Yamada Y, Someya Y, Kubota A, Yasuda K, Ihara Y, Kagimoto S, Kuroe A, Tsuda K, Seino Y 1998 Transcriptional repressors are increased in pancreatic islets of type 2 diabetic rats. *Biochem Biophys Res Commun* 253:712–718
- Gellersen B, Kempf R, Telgmann R 1997 Human endometrial stromal cells express novel isoforms of the transcriptional modulator CREM and up-regulate ICER in the course of decidualization. *Mol Endocrinol* 11:97–113
- Inada A, Somaya Y, Yamada Y, Ihara Y, Kubota A, Ban N, Watanabe R, Tsuda K, Seino Y 1999 The cyclic AMP response element modulator family regulates the insulin gene transcription by interacting with transcription factor IID. *J Biol Chem* 274:21095–21103
- Laoidi BM, Foulkes NS, Schlotter F, Sassone-Corsi P 1993 The functional versatility of CREM is determined by its modular structure. *EMBO J* 12:1179–1191
- Daniel PB, Rohrbach L, Habener JF 2000 Novel cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) response element modulator θ isoforms expressed by two newly identified cAMP-responsive promoters active in the testis. *Endocrinology* 141:3923–3930
- Walker WH, Daniel PB, Habener JF 1998 Inducible cAMP early repressor ICER down-regulation of CREB gene expression in Sertoli cells. *Mol Cell Endocrinol* 143:167–178
- Blendy JA, Kaestner KH, Weinbauer GF, Nieschlag E, Schutz G 1996 Severe impairment of spermatogenesis in mice lacking the CREM gene. *Nature* 380:162–165
- Nantel F, Monaco L, Foulkes NS, Masquillier D, LeMeur M, Henriksen K, Dierich A, Parvonen M, Sassone-Corsi P 1996 Spermatogenesis deficiency and germ-cell apoptosis in CREM-mutant mice. *Nature* 380:159–162
- Fimia GM, DeCesare D, Sassone-Corsi P 1999 CBP-independent activation of CREM and CREB by the LIM-only protein ACT. *Nature* 398:165–169
- Loriaux MM, Brennan RG, Goodman RH 1994 Modulatory function of CREB-CREMs heterodimers depends on CREMs phosphorylation. *J Biol Chem* 269:28839–28843

Cause-specific Mortality Risks of Anesthesiologists

New Evidence for the Existence of Old Problems

SINCE the last mortality study of anesthesiologists¹ was published in ANESTHESIOLOGY, the practice of anesthesiology has undergone a significant transformation. During the last 2 decades, new halogenated anesthetic agents and more complex monitors have been introduced. While caring for patients undergoing diagnostic, therapeutic, and surgical procedures in diverse locations throughout hospitals, ambulatory surgery centers, and offices, anesthesiologists are exposed to equipment that emits X-rays, laser beams, or electromagnetic forces. It has been recognized that infectious agents, such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B and C viruses, *Mycobacterium tuberculosis*, and antibiotic-resistant bacteria can be transmitted from infected patients. The revolutionary transformation in healthcare economics, deployment and night call schedules, and the dynamics of the operating room contribute to job-related psychologic stresses. These and other factors undoubtedly have a significant impact on the health and well-being of anesthesiologists. The report from Alexander *et al.*² in this issue of ANESTHESIOLOGY updates our knowledge of causes of death in a sample of anesthesiologists who practiced in this challenging environment.

The current mortality study,² funded by the American Society of Anesthesiologists (ASA), was proposed to address health concerns raised by anesthesiologists and sporadic reports of diseases to the ASA Committee on Occupational Health. Study protocols were submitted for evaluation in response to an ASA request for proposals. Although the ASA has directly sponsored few major research projects in the past, the organization and its leadership recognized the need to gather data to provide an overall measure of the health of anesthesiologists to address questions that had been raised.

Previous mortality studies of anesthesiologists were prompted by concerns regarding the health effects of long-term exposure to trace levels of the halogenated anesthetics that supplanted diethyl ether and cyclopropane. In 1968, Bruce *et al.*³ published data regarding

causes of death of 441 members of the ASA who died between 1947 to 1966. Compared with control populations of white men from the United States and a group of male life-insurance policy holders, anesthesiologists had increased death rates as a result of malignancy of the lymphoid and reticuloendothelial tissues and from suicide. In a follow-up study, causes of death for 211 ASA members from 1967 through 1971 were compared with that of male life-insurance policy holders.⁴ Although the overall age-adjusted death rate for anesthesiologists was less than that of the control group, the rate of suicide was 3 times greater. Contrary to the previous report, there was not an increased risk of malignancy. Subsequently, in consultation with an *ad hoc* committee of the ASA, Lew⁵ compared cause-specific death rates of anesthesiologists (ASA members from 1954 through 1976) with rates for all physicians. The overall death rate of male and female anesthesiologists was less than that of all physicians, but a high rate of suicide was found for anesthesiologists younger than 55 yr.

The current study compared cause-specific death rates in anesthesiologists from 1979 to 1995 with those of internal medicine physicians.² All-cause mortality did not differ between the two groups, and the standardized mortality ratio for all causes of death in anesthesiologists was 0.48, indicating an approximate 50% lower overall mortality rate for anesthesiologists compared with the general population. When compared with the control group of internists, anesthesiologists had an increased mortality risk that was attributable to suicide, drug-related deaths, other external causes, HIV-related deaths, and cerebrovascular disease.

Studies to assess occupational health are complicated by method issues, such as response bias when workers self-report medical conditions. Use of hospital records to document illness provides more accurate information, but these reports may be difficult and costly to obtain. Alexander *et al.*² assessed causes of death, documented by data in the National Death Index, as markers for disease, and they linked these records to the Physician Master File maintained by the American Medical Association. When attempting to determine the potential causes of rare outcomes (premature death in physicians), linkage and analysis of large databases offer several advantages. Primarily, these databases obtain an answer faster and at less cost than does performing a prospective study when prolonged follow-up is necessary. For example, the Framingham Heart Study, which has been in existence for more than 50 yr, has required extensive outlays of capital and resources.⁶ The use of a

This Editorial View accompanies the following article: Alexander BH, Checkoway H, Nagahama SI, Domino KB: Cause-specific mortality risks of anesthesiologists. ANESTHESIOLOGY 2000; 93:922-30.

Accepted for publication June 23, 2000.

Key words: National databases; occupational mortality; physicians; substance abuse; suicide.

Dr. Berry is Chair of the American Society of Anesthesiologists Committee on Occupational Health.

cohort of practicing anesthesiologists who were alive as of January 1979 represented the population of interest, with a sample size of more than 40,000 anesthesiologists. Even with this large sample, the finding of a 34% excess risk of death of accidental poisoning compared with the risk of the general population did not reach statistical significance, suggesting that an even larger sample or a longer period of follow-up would be necessary to detect small, but real, increases in risk.

National databases also offer distinct advantages for tracking occupational health because of the ability to capture information about individuals despite the increasing mobility of the population. Physicians frequently move at least once between residency and initial employment, and perhaps several additional times after beginning practice. In a prospective evaluation, such physicians could be lost to follow-up, but the approach taken by the authors showed a high follow-up rate.

With the development of an increasing number of national databases, many questions can be investigated. The key to success in these endeavors is the ability to accurately link a particular person's data within separate databases. The authors of the current study are to be commended for their ability to use a sophisticated matching scheme to accomplish this task.

When using a medical database, it is important to determine the robustness of the outcomes of interest. For example, data from insurance claims have inherent inaccuracies because of problems with medical coding. Therefore, Alexander *et al.*² focused on a clearly defined outcome: mortality. However, the reported cause of death may not be related to an occupationally acquired illness. Therefore, cause-specific mortality rates may have underestimated the prevalence of nonfatal work-related conditions. To address the concern that exposure to trace levels of anesthetic gases may be associated with abnormal reproductive outcomes or other adverse health effects, a previous ASA-sponsored study used a questionnaire to gather data about the health of operating-room personnel.⁷ Therefore, information about nonfatal medical conditions was sought. In contrast, by using death records, the current study does not provide data about all occupationally associated health conditions, but if this limitation is recognized, the results afford us the opportunity to address some of the health problems associated with the practice of anesthesiology. When interpreting the results of the current trial, it is important to recognize the true value of the assessment of large databases: their ability to identify important relations that generate further hypotheses and study. The current study supports the lack of an association between cancer rates in anesthesiologists and occupational exposure, but it clearly identifies important issues that necessitate further study and interventions that might prevent these causes of premature death.

One note of caution: When interpreting the current findings, it is important to remember that the cohort used for analysis had a smaller and younger group of female than male anesthesiologists. The absolute number of female deaths in this cohort was very low. Therefore, subsequent study will be necessary after a period of time, as suggested by the authors.

In the 1970s, the primary focus for investigation in this area was related to health effects from exposure to trace anesthetic gases. It is clear that some health threats are related to conditions more difficult to measure and quantify. In a 1974 editorial that accompanied the report from the ASA-sponsored study of occupational disease among operating-room personnel, Greene⁷ notes that the increased health risks demonstrated by Cohen *et al.*⁸ "may be related instead to other factors associated with administration of anesthetics, including emotional stresses and strains, hours of work, or some other yet undefined factor." Since then, routine use of scavenging devices has successfully reduced levels of trace anesthetic gases in anesthetizing locations; safety protocols have limited exposure of personnel to X-rays and ionizing radiation; and federal standards and guidelines have been promulgated to prevent exposure to infectious agents, such as bloodborne pathogens and tuberculosis.

Our profession is to be congratulated for addressing these major conditions that affect the health of anesthesiologists, but it is now time to focus on other problems confronting our specialty—the challenges of chemical dependence and physician well-being. The current mortality study and the studies described herein have consistently identified suicide and drug-related deaths as significant occupational hazards. There have been corroborating data documenting substance abuse and deaths attributable to chemical dependence in residents in anesthesia training programs^{9,10} and in practicing anesthesiologists.¹¹ Anesthesiologists were found to be overrepresented in a population of physicians undergoing therapy for chemical dependence at one treatment facility.¹² Although some have questioned whether anesthesiologists have a higher rate of chemical dependence than the general population or physicians in other medical specialties, the more appropriate question should be: "How can we reduce the incidence of this disease in members of our specialty?"

A number of excellent initiatives have already been undertaken. The ASA has conducted many outstanding educational programs and has published brochures and videotapes that contain current information about chemical dependence. The Residency Review Committee for Anesthesiology of the Accreditation Council for Graduate Medical Education has instituted a requirement that anesthesia training programs use written policies and educational programs that address substance abuse. The American Board of Anesthesiologists has implemented a policy regarding alcoholism and substance abuse. Im-

proved policies for accounting and verification of returned drugs have been instituted in most facilities to limit diversion of controlled substances. Additionally, state medical societies, medical schools, and other organizations provide programs to educate and treat physicians with a history of substance abuse.

Several disturbing findings are contained in the data from Alexander *et al.*² that suggest that these ongoing strategies to prevent and treat substance abuse have not adequately addressed the root causes. The greatest rate of drug-related deaths in anesthesiologists occurred during the first 5 yr after graduation. The deaths of younger anesthesiologists resulted in a lower mean age of death of anesthesiologists compared with internists. From a societal perspective, drug-related causes of death resulted in more than 2,000 yr of life lost before age 65 for members of our specialty. Of greater importance are the personal losses suffered by the spouses, parents, children, siblings, friends, and colleagues.

ANESTHESIOLOGY has successfully addressed a number of occupationally related hazards during the past 2 decades and has been nationally recognized for its initiatives to make anesthesia safer for patients. The current data confirm previous information that suicide and chemical dependence are unsolved problems among anesthesiologists. It is time that we take a leadership role in the areas of physician well-being and define and correct the root causes of substance abuse. If not now, when?

Arnold J. Berry, M.D., M.P.H., Professor of Anesthesiology, Department of Anesthesiology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
arnold_berry@emory.org

Lee A. Fleisher, M.D., Associate Professor of Anesthesiology, Joint Appointment in Medicine and Health Policy and Management, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland

References

1. Lew EA: Mortality experience among anesthesiologists, 1954-1976. *ANESTHESIOLOGY* 1979; 51:195-9
2. Alexander BH, Checkoway H, Nagahama SL, Domino KB: Cause-specific mortality risks of anesthesiologists. *ANESTHESIOLOGY* 2000; 93:xxx-xx
3. Bruce DL, Eide KA, Linde HW, Eckenhoff JE: Causes of death among anesthesiologists: A 20-year survey. *ANESTHESIOLOGY* 1968; 29:565-9
4. Bruce DL, Eide KA, Smith NJ, Seltzer F, Dykes MHM: A prospective survey of anesthesiologist mortality, 1967-1971. *ANESTHESIOLOGY* 1974; 41:71-4
5. Lew EA: Mortality experience among anesthesiologists, 1954-1976. *ANESTHESIOLOGY* 1979; 51:195-9
6. Kannel WB: Clinical misconceptions dispelled by epidemiological research. *Circulation* 1995; 92:3350-60
7. American Society of Anesthesiologists Ad Hoc Committee: Occupational disease among operating room personnel. *ANESTHESIOLOGY* 1974; 41:321-40
8. Greene NM: Traces of anesthetics [editorial]. *ANESTHESIOLOGY* 1974; 41:317-8
9. Ward CF, Ward GC, Lawrence JS: Drug abuse in anesthesia training programs. A survey: 1970 through 1980. *JAMA* 1983; 250:922-5
10. Gravenstein JS, Kory WP, Marks RG: Drug abuse by anesthesia personnel. *Anesth Analg* 1983; 62:467-72
11. Lutsky I, Hopwood M, Abram SE, Cerletty JM, Hoffman RG, Kampine JP: Use of psychoactive substances in three medical specialties: Anesthesia, medicine, and surgery. *Can J Anaesth* 1994; 41:561-7
12. Talbot GD, Gallegos KV, Wilson PO, Porter TL: The Medical Association of Georgia's Impaired Physicians Program. Review of the first 1000 physicians: Analysis of specialty. *JAMA* 1987; 257:2927-30

Alcohol and DNA damage

Abbreviation: ALDH2 = aldehyde dehydrogenase 2

1- **T**he links between alcohol consumption and chronic disease are intriguing. There is quite strong epidemiologic evidence that alcohol protects against cardiovascular disease. The "French paradox" (the lowest heart disease mortality in Europe, even though the typical French diet is high in the kinds of fat-rich foods that are thought to be instrumental in inducing arterial plaques) is explained by the high consumption of red wine in France. Red wine contains polyphenolic compounds that may act as antioxidants, scavenging free radicals (reactive oxygen species) that also probably play a role in the pathogenesis of heart disease. But it seems that alcohol itself—rather than the compounds that happen to accompany it in wine—may be protective. An analysis of relevant epidemiologic studies¹ concludes that there is a negative correlation between alcohol consumed, in whatever form, and risk of coronary heart disease.

18 -
19 - On the other hand, alcohol is a positive risk factor for cancer of the mouth, larynx, esophagus, colon, rectum, breast, and liver.² Various possible explanations are invoked. Congeners in alcoholic drinks, arising from partial burning of raw materials (as in some beers) or leaching from barrels, might be mutagenic. Alcohol induces synthesis of CYP2E1—one of the cytochromes P450, the metabolizing enzymes that activate procarcinogens. Alcohol is normally detoxified by conversion to acetaldehyde and then to acetate. The second step of the detoxification is carried out by ALDH2; about half of the Japanese population are heterozygous or homozygous for a defective *ALDH2* gene and have reduced tolerance to alcohol. Those who are ALDH2-deficient and who drink heavily show higher frequencies of sister chromatid exchange (a marker of genetic damage) in their lymphocytes as compared with individuals with normal ALDH2.³ Acetaldehyde also induces DNA damage *in vitro*.⁴ Thus it might be acetaldehyde, rather than alcohol, that contributes to cancer risk. Among Japanese subjects, those who

are ALDH2-deficient show a positive correlation between alcohol consumption and the level of 8-oxodeoxyguanosine (an index of oxidative DNA damage) in lymphocyte DNA.⁵ Alcohol-induced oxidative stress is also indicated by increased levels of lipid peroxidation in ethanol-fed rats.⁶

The article in this issue by Türkoğlu et al⁷ approaches the matter of alcohol-induced oxidative stress by taking the extreme case of patients with chronic alcoholism. The authors look at a range of biomarkers: serum malondialdehyde, a product of lipid peroxidation; protein carbonyl content of serum; and DNA damage in lymphocytes—both the background level of DNA breaks, reflecting endogenous damage, and also the susceptibility of lymphocytes to DNA damage resulting from treatment with H₂O₂. There were modest but statistically significant increases in all of these biomarkers in the alcoholic patients as compared with a carefully matched control group. Furthermore, there were significant correlations between the DNA damage markers and the other markers of oxidative stress. Although the finding of increased DNA damage in alcoholic patients is novel and interesting, we are left little the wiser about the biologic significance of the alcohol-dependent damage to macromolecules. For a start, is it a direct effect of alcohol consumption, or a secondary effect resulting, perhaps, from tissue damage and inflammation? Although using an extreme group in terms of alcohol exposure maximizes the chance of finding an effect, in the long run it may be more informative to look at the effect of alcohol consumption in the normal range.

A further limitation of the work of Mutlu-Türkoğlu et al⁷ is that they measured only strand breaks, which are a rather non-specific index of damage. Oxidized bases can also be detected, by including in the comet assay a digestion of DNA with bacterial repair enzymes specific for oxidized pyrimidines or purines; this would have given a much clearer idea of the *in vivo* level of oxidative stress. Dušinská et al⁸ (like Mutlu-Türkoğlu et al,⁷ using the comet assay to measure DNA damage, but in a normal population rather than in alcoholic patients) found a significant correlation between alcohol consumption, assessed from a food frequency questionnaire, and oxidized bases in lymphocyte DNA.

The increased susceptibility of the lymphocytes from alcoholic patients to H₂O₂-induced damage tells us that the antioxidant status of the cells is relatively poor. This could also explain the increased level of endogenous damage. Why is the antioxidant status low? Antioxidants (diet-derived or intrinsic) may have been depleted by the higher oxidative stress. Alternatively, it is possible that antioxidants are low because of the poor diet of the alcoholic patients, in particular because of a lower-than-average intake of fresh fruit and vegetables—the main source of antioxidant micronutrients.

97 - Mutlu-Türkoğlu et al⁷ have convincingly demonstrated the usefulness of their set of biomarkers of oxidative damage in a molecular epidemiologic context. There is plenty of scope for further, more-refined investigations of the genotoxic effects of alcohol. We may then be in a position to choose between drinking alcohol to protect ourselves from heart disease or not drinking to avoid cancer!

98 -
105 -
ANDREW R. COLLINS, PhD
Rowett Research Institute
Aberdeen, Scotland

REFERENCES

1. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? *Br Med J* 1996;312:731-6.
2. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 1997. p. 670.
3. Morimoto K, Takeshita T. Low *K_m* aldehyde dehydrogenase (ALDH2) polymorphism, alcohol-drinking behavior, and chromosome alterations in peripheral lymphocytes. *Environ Health Perspect* 1996;104(suppl 3):563-7.
4. Singh HP, Khan A. Acetaldehyde: genotoxicity and cytotoxicity in human lymphocytes. *Mutat Res* 1995;337:9-17.
5. Nakajima M, Takeuchi T, Takeshita T, Morimoto K. 8-hydroxydeoxyguanosine in human leukocyte DNA and daily health practice factors: effects of individual alcohol sensitivity. *Environ Health Perspect* 1996;104:1336-8.
6. Uysal M, Özdemirler G, Kutalp G, Öz H. Mitochondrial and microsomal lipid peroxidation in rat liver after acute acetaldehyde and ethanol intoxication. *J Appl Toxicol* 1989;9:155-8.
7. Mutlu-Türkoğlu U, Doğru-Abbasoğlu S, Aykaç-Toker G, Mirsal H, Beyazyürek M, Uysal M. Increased lipid and protein oxidation and DNA damage in patients with chronic alcoholism. *J Lab Clin Med* 2000;136:287-91.
8. Dušinská M, Rašlová K, Barancoková M, Kazimířová A, Beno M, Horská A, et al. Seasonal dietary antioxidant levels and oxidative DNA damage in middle aged men: a molecular epidemiological study [abstract]. European Environmental Mutagen Society annual meeting, Budapest 2000.

How Specific Is Cardiac Troponin?

Alan H.B. Wu, PhD,¹ and Ishwarlal Jialal, MD, PhD, FRCPath²

1- Isoenzymes of creatine kinase (CK) have been used for the diagnosis of patients with acute myocardial infarction for more than 30 years. While CK-MB continues to be widely used, cardiac troponins T (cTnT) and I (cTnI) are rapidly becoming the new "gold standard" markers for use in patients with acute coronary syndromes. The success of troponin is due to the fact that assays have high clinical sensitivity and specificity for detection of myocardial injury. The sensitivity is improved over existing markers such as CK-MB because the myocardial tissue content of cTnT and cTnI is considerably higher (10.8 and 4-6 mg/g wet weight, for troponins, respectively, vs 1.4 mg/g for CK-MB).¹ Thus, for an increment of cardiac damage, more troponin is released. The specificity is better because skeletal muscle troponin isoforms have enough differences in the primary amino acid sequences that immunoassays using monoclonal antibodies toward the cardiac forms do not cross-react with the corresponding skeletal muscle forms.² This is unlike CK-MB and myoglobin for which the skeletal muscle isoforms are identical to their cardiac counterparts. Thus, normal blood contains very little cardiac troponin, and low cutoff concentrations can be used. This further enhances the sensitivity of troponin assays. Thus, the combined measurement of CK-MB and cTnT/cTnI provides the clinician with excellent and reliable markers of myocardial injury.

25 -
26 - The study conducted by Messner and colleagues³ in this issue of the *Journal* raises new questions about the absolute specificity of cardiac troponin assays. By using muscle biopsy specimens of 24 patients with skeletal muscle myopathies (biopsy confirmed), they demonstrated that in addition to messenger RNA (mRNA) for skeletal muscle troponin, mRNA for cTnT and cTnI was present in 17% and 14% of their samples, respectively. However, while provocative, this study has 2 weaknesses: failure to detect the cardiac form protein by Western blot analysis and detection of increased levels in the plasma of these patients. Nevertheless, these observations prompt a more fundamental question: What do we really know about the release of cardiac troponin and its appearance in blood? Although more than a dozen

qualitative (point-of-care) and quantitative commercial assays for cTnT and cTnI are approved by the US Food and Drug Administration, and these tests have been used in routine clinical practice for 5 to 7 years, much is still to be learned about the basic analytic chemistry and biochemistry of these proteins.

Issues of specificity have been raised since release of the very first cTnT assay, specifically in regard to patients with acute renal failure,⁴ chronic renal failure,^{4,5} and skeletal muscle disease.⁶ These studies showed that the incidence of positive cTnT results at about 50% was substantially higher than for cTnI in blood collected from the same patients (<10%). Soon thereafter, it was shown that many of these positive cTnT results were caused by nonspecific binding of skeletal muscle troponin T.⁷ The development of second-generation assays has reduced the incidence of positive results in chronic renal failure to less than 20%. By using Western blot analysis, some have suggested that regenerating skeletal muscle and renal tissue can reexpress cTnT,⁸ an observation that does not seem to occur for cTnI.⁹ However, when the specific monoclonal antibodies used in the current generation Roche (Nutley, NJ) cTnT assays were studied, no false-positive results were produced in these tissues.^{10,11} The best indicator of whether increased cTnT in renal failure is due to a lack of specificity or represents true myocardial injury that may be missed by cTnI may be to compare the mortality rate, eg, at 1 year, of renal failure patients with abnormal troponin concentrations. In this regard, risk stratification studies to date have been controversial: some studies indicate poor risk with a positive troponin result,¹² while others indicate no prognostic use.¹³

Nonspecificity for troponin assays also can be the result of analytic interference. The presence of fibrin can retard the separation of bound from free analytes, producing falsely positive results. Because the laboratory is under increasing pressure to improve turnaround times for reporting results of cardiac markers, it is not uncommon to see bench technologists loading samples on instruments for testing before the samples are ready. This problem can be eliminated by

allowing enough time for full clot retraction and vigorous centrifugation of the sample before analysis.¹⁴ The presence of heterophile antibodies, such as is caused by rheumatoid factor, also can produce false-positive results.^{15,16} These antibodies bind the captured and labeled antibodies used in the troponin assays, thereby generating a positive analytic signal in the absence of the analyte. Next-generation troponin T and I assays have reduced these problems with the incorporation of the appropriate blocking substances within the reagent formulation.¹⁷

The data from Messner et al³ also raise new fundamental biochemical questions about the distribution of troponin in diseased tissues and its release after myocardial injury. Early work suggested that troponin first is released as a ternary complex of cTnT-I-C, which subsequently degrades into a binary complex of cTnI-C and free cTnT (with little or no free cTnI).¹⁸ However, more recent data suggest that during cardiac ischemia, troponin may be degraded into small fragments within the myocyte, which might be released into blood during reversible ischemia.¹⁹ These observations go against the prevailing view that myocardial proteins are released only after irreversible injury.²⁰ Data in animal models have shown that CK is not released in reversible injury.²¹ Corresponding data for cardiac troponin are only now being generated. Preliminary data on cardiac troponin suggest that release might be possible in reversible injury.^{22,23} One hypothesis is that under ischemic conditions, troponin is degraded in situ into lower molecular weight subunits, and these epitopes are maintained such that troponin assays can recognize these fragments.²⁴

It is clear that more research is necessary to characterize this very complex pair of proteins. Although Messner et al³ have raised some interesting questions, can we necessarily infer that the presence of cardiac troponin mRNA present in regenerating skeletal muscle tissue necessarily means that serum assays for cardiac troponin will be inherently nonspecific? In their own studies, they were unable to demonstrate positive troponin results in any of the serum samples of patients with skeletal muscle myopathies; however, they did not report on the majority of patients with Duchenne muscular dystrophy who clearly demonstrate mRNA. If everything can be explained at the genomic level, then the entire emerging biochemistry field of proteomics may be superfluous.²⁵ The fact that there are many changes that can occur from gene transcription and translation to production of the final functional protein suggests that it is premature to draw conclusions of specificity for troponin assays in the majority of patients, but caution is needed when making conclusions about patients with severe myopathy, based on the interesting but very

preliminary observations made by Messner et al.³

From the ¹Department of Pathology and Laboratory Medicine, Hartford Hospital, Hartford, CT, and the ²Division of Clinical Biochemistry and Human Metabolism, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, TX.

References

- Dean KJ. Biochemistry of troponin. In: Wu AHB, ed. *Cardiac Markers*. Totowa, NJ: Humana Press; 1998:193-204.
- Katus HA, Scheffold T, Remppis A, et al. Proteins of the troponin complex. *Lab Med*. 1992;23:311-317.
- Messner B, Baum H, Fischer P, et al. Expression of messenger RNA of the cardiac isoforms of troponin T and I in myopathic skeletal muscle. *Am J Clin Pathol*. 2000;114:544-549.
- Bhayana V, Gougoulis T, Coboe S, et al. Discordance between results for serum troponin T and troponin I in renal disease. *Clin Chem*. 1995;41:312-317.
- Li D, Jialal I, Keffer J. Greater frequency of increased cardiac troponin T than increased cardiac troponin I in patients with chronic renal failure. *Clin Chem*. 1996;42:114-115.
- Braun SL, Pongratz DE, Bialk P, et al. Discrepant results for cardiac troponin T and troponin I in chronic myopathy, depending on instrument and assay generation. *Clin Chem*. 1996;42:2039-2041.
- Muller-Bardorff M, Hallermayer K, Schroder A, et al. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem*. 1997;43:458-466.
- Bodor GS, Survant L, Voss EM, et al. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clin Chem*. 1997;43:476-484.
- Bodor GS, Porterfield D, Voss EM. Cardiac troponin I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem*. 1995;41:1710-1715.
- Ricchuti V, Voss EM, Ney A, et al. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem*. 1998;44:1919-1924.
- Haller C, Zehelein J, Remppis A, et al. Cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease: absence of expression in truncal skeletal muscle. *Clin Chem*. 1998;44:930-938.
- Porter GA, Norton T, Bennett WB. Troponin T, a predictor of death in chronic haemodialysis patients. *Eur Heart J*. 1998;19(suppl):N34-N37.
- Mockel M, Schindler R, Knorr L, et al. Prognostic value of cardiac troponin T and I elevations in renal disease patients without acute coronary syndromes: a 9-month outcome analysis. *Nephrol Dial Transpl*. 1999;14:1489-1495.
- Roberts WL, Calcote CB, De BK, et al. Prevention of analytical false-positive increases of cardiac troponin I on the Stratus II analyzer [letter]. *Clin Chem*. 1997;43:860-861.
- Fitzmaurice TF, Brown C, Rifai N, et al. False increase of cardiac troponin I with heterophilic antibodies. *Clin Chem*. 1998;44:2212-2214.
- Onuska KD, Hill SA. Effect of rheumatoid factor on cardiac troponin I measurement using two commercial measurement systems. *Clin Chem*. 2000;46:307-308.

17. Yeo JT, Storm CA, Li Y, et al. Performance of the enhanced Abbott AxSYM cardiac troponin I reagent in patients with heterophilic antibodies. *Clin Chim Acta*. 2000;292:13-23.
18. Wu AHB, Feng YJ, Moore R, et al. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. *Clin Chem*. 1998;44(6 pt 1):1198-1208.
19. Murphy AM, Kogler H, Georgakopoulos D, et al. Transgenic mouse model of stunned myocardium. *Science*. 2000; 287:488-491.
20. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*. In press.
21. Ishikawa Y, Saffitz JE, Mealman TI, et al. Reversible myocardial ischemic injury is not associated with increased creatine kinase activity in plasma. *Clin Chem*. 1997;43: 467-475.
22. Wu AHB, Ford L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? *Clin Chim Acta*. 1999;284:161-174.
23. Suleiman MS, Lucchetti V, Caputo M, et al. Short periods of regional ischaemia and reperfusion provoke release of troponin I from the human hearts. *Clin Chim Acta*. 1999; 284:25-30.
24. Sobel BE, LeWinter MM. Ingenuous interpretation of elevated blood levels of macromolecular markers of myocardial injury: a recipe for confusion. *J Am Coll Cardiol*. 2000;33:1355-1358.
25. Hochstrasser DE. Proteome in perspective. *Clin Chem Lab Med*. 1998;36:825-836.

- of gastric surface pH by luminal pH. *J Clin Invest* 1999;103:605-612.
15. Bansil R, Stanley P, LaMont JT. Mucin biophysics. *Annu Rev Physiol* 1995;57:635-657.
 16. Bhaskar KR, Gong DH, Bansil R, Pajevic S, Hamilton JA, Turner BS, LaMont JT. Profound increase in viscosity and aggregation of pig gastric mucin at low pH. *Am J Physiol* 1991;261:G827-G832.
 17. Bhaskar KR, Garik P, Turner BS, Bradley JD, Bansil R, Stanley HE, LaMont JT. Viscous fingering of HCl through gastric mucin. *Nature* 1992;360:458-461.
 18. Cao X, Bansil R, Bhaskar KR, Turner BS, LaMont JT, Niu N, Afdhal NH. pH-dependent conformational change of gastric mucins leads to sol-gel transition. *Biophys J* 1999;76:1250-1258.
 19. Lichtenberger LM. The hydrophobic barrier properties of gastrointestinal mucus. *Annu Rev Physiol* 1995;57:565-583.
 20. Kindon H, Pothoulakis C, Thim L, Lynch-Devaney K, Podolsky DK. Trefoil peptide protection of intestinal epithelial barrier function: cooperative interaction with mucin glycoprotein. *Gastroenterology* 1995;109:516-523.

Address requests for reprints to: J. Thomas LaMont, M.D., Division of Gastroenterology, Beth Israel Deaconess Medical Center, 300 Brookline Avenue, Boston, Massachusetts 02215. Fax: (617) 667-2767; e-mail: jlamont@caregroup.harvard.edu.

© 2000 by the American Gastroenterological Association

0016-5085/00/\$10.00

doi:10.1053/gast.2000.19959

Moderate Alcohol Drinking: Effects on the Heart and Liver

See articles on pages 1333 and 1340.

Long-term heavy alcohol consumption in humans is associated with hepatic steatosis, alcoholic hepatitis, and cirrhosis. Long-term alcohol drinking also worsens the effect of other hepatic injuries, including hepatitis C viral infection and acetaminophen overdose. In experimental animal models, long-term alcohol intake induces similar effects on the liver, including steatosis, inflammation, fibrosis, cirrhosis, and inhibition of liver regeneration. However, few experimental studies address the hepatic effects of moderate alcohol consumption. One study in this issue of *GASTROENTEROLOGY* examines the effect of different levels of alcohol intake on liver regeneration, and another study measures the generation of low levels of endogenous alcohol.

Our understanding of the pathophysiology of chronic ethanol-induced liver injury has been largely derived from the *in vivo* model of continuous enteral ethanol administration via intragastric infusion in mice and rats.¹ Long-term ethanol intake alters enteric flora, including the overgrowth of gram-negative bacteria. Increased permeability produces endotoxemia, which activates Kupffer cells to up-regulate lipopolysaccharide receptors and mediators such as macrophage inflammatory protein 2, prostaglandin E₂, tumor necrosis factor (TNF)- α , and α -hydroxyethyl.² This produces steatohepatitis. Suppressing the enteric flora with antibiotics or blocking the activation of Kupffer cells inhibits the development of alcohol-induced liver injury.³ Blocking TNF- α with antibodies⁴ or by using TNF-R1 knockout mice also prevents alcoholic liver injury.⁵ Subsequently,

fibrogenesis results from the activation of hepatic stellate cells, which are the main cells responsible for the overproduction of the extracellular matrix that produces the fibrous scar.⁶

The study from the laboratory of G. Y. Minuk examines the effect of 5 days of a light (1.0 g/kg), moderate (2.0 g/kg), or heavy (4.0 g/kg) dose of intragastric ethanol on liver regeneration after partial hepatectomy.⁷ As assessed by liver mass, thymidine incorporation, and proliferating cell nuclear antigen expression, moderate and heavy ethanol intake suppressed liver regeneration. This is consistent with previous studies showing that long-term ethanol intake inhibits liver regeneration.⁸ Surprisingly, light alcohol intake enhanced liver regeneration compared with control rats receiving water by gavage. Although not investigated in this study, the investigators speculate that the improved regeneration in the light alcohol intake group may reflect depolarization of the hepatic membranes or decreased p53.⁹ Heavy ethanol intake has been shown to inhibit induction of the mitogen-activated protein kinase signaling pathway and NF- κ B induction. It would be very interesting to assess the effect of light ethanol on these critical signaling pathways.

The study from the laboratory of A. M. Diehl proposes the hypothesis that the mechanism underlying hepatic steatosis in obesity might be secondary to the endogenous generation of alcohol.¹⁰ This study used gas chromatography to measure the ethanol content of exhaled breath to demonstrate increased ethanol levels in 20-week-old obese (ob/ob) mice compared with lean control mice. Treatment with neomycin to suppress the enteric bacterial flora resulted in a decrease in breath ethanol

content, consistent with an enteric source of the blood ethanol. The investigators propose that the pathophysiologic mechanism for obesity-induced hepatic steatosis is that obesity produces intestinal dysmotility and small bowel bacterial overgrowth, which in turn produces the endogenous ethanol and gut-derived endotoxemia. This hypothesis is consistent with our understanding of alcohol-induced liver injury, as discussed above.

As acknowledged by the authors, it would have been useful to measure the ethanol concentration in blood instead of exhaled breath, which is an indirect measurement, or alternatively in urine, as done in many ethanol feeding studies. Thus, it is unknown whether the level of endogenously generated ethanol in the ob/ob mouse is sufficient to produce hepatic injury. If treatment of the animals with antibiotics produced a decrease in fatty liver disease, then this would provide strong evidence for a causal role for endogenous endotoxin. Also, directly measuring the intestinal dysmotility, bacterial overgrowth, and endotoxemia would all provide data that would test the authors' hypothesis.

For many biologic phenomena, a J-shaped or U-shaped relationship between alcohol and a disease state has been described, such that nondrinkers have a higher incidence of a disease, light or moderate drinkers have a lower incidence, and heavy drinkers again have a higher incidence.¹¹ This J-shaped curve has been demonstrated for total mortality from all causes and also for mortality due to coronary heart disease specifically. This observation has been interpreted as showing that light or moderate alcohol intake is protective against coronary heart disease and may be beneficial to health in general. The definitions of different types of drinking vary, but studies have generally included nondrinkers (0 drinks), occasional drinkers (1–2 drinks per month), light drinkers (1–14 drinks per week), and heavy drinkers (>42 drinks per week). The average drink is 10–14 g of alcohol. Some key prospective studies include the Cancer Prevention Study II and the Physicians Health Study. The Cancer Prevention Study showed that in middle-aged and elderly people, moderate alcohol consumption slightly reduced overall mortality.¹² Those who consumed up to 1 or 2 drinks of alcohol daily had lower overall mortality rates than nondrinkers.¹² The Physicians Health Study showed that those who consumed one drink per day had a decreased risk for new-onset angina or myocardial infarctions compared with nondrinkers.¹³ A literature review concluded that light-to-moderate consumption of any type of alcoholic drink lowered the risk of cardiac mortality.¹⁴ A recent report¹⁵ using three pooled cohort studies demonstrated an additional beneficial effect of

wine over spirits or beer, perhaps reflecting the beneficial effects of antioxidants in wine.

However, there are a number of caveats that must be considered in interpretation to this research. First, nondrinkers, who include ex-drinkers and lifelong teetotalers, may represent a group who avoids alcohol because of underlying illness and may not serve as the proper control group. Also, the health effects of light-to-moderate drinking may depend on differing drinking patterns, such as frequency and quantity, despite similar average weekly consumption. Nevertheless, even after accounting for these concerns, the beneficial effect of moderate alcohol consumption on overall mortality and cardiac morbidity and mortality persists. Alcohol consumption may protect from coronary artery disease by its antithrombotic and antiatherogenic properties. Experimental studies have shown that alcohol consumption increases high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels.¹⁶ Statistical models suggest that HDL cholesterol accounts for approximately 50% of the reduction in the rate of myocardial infarction in moderate drinkers.¹⁷

The traditional teaching is that there is a dose response to ethanol hepatotoxicity with even low doses of ethanol causing some damage, including hepatic steatosis. However, the present report by Minuk et al. begs the question, is there evidence for a threshold level of ethanol intake or even a J-shaped curve for the effects of alcohol on the liver? With respect to alcoholic liver disease, an autopsy study compared alcohol intake with histologic scores for alcoholic liver disease.¹⁸ The findings suggest that daily ingestion of ethanol <40 g for a period of 25 years does not increase the incidence of alcohol-related liver disease in men. Above this level, there was an increase in inflammation and, at higher levels, fibrosis. In a study on the natural history of chronic hepatitis C infection, the progression to fibrosis and cirrhosis in hepatitis C virus (HCV)-infected patients is increased by alcohol intake >50 g.¹⁹ However, a recent study divided alcohol intake into three categories and found that heavy but not light or moderate alcohol use was associated with increased fibrosis on liver biopsy of HCV patients.²⁰ Therefore, looking at this issue in more detail, the results are highly supportive for a synergy between heavy alcohol use and HCV in inducing fibrosis but not for lower ethanol intake.

In conclusion, these two intriguing reports reach different conclusions on the hepatic effects of low-dose ethanol on the liver: one proposes a beneficial effect⁷ and the other a detrimental effect.¹⁰ Of course, differences in experimental models, ethanol levels, and experimental endpoints render direct comparisons impossible. Clearly,

more clinical studies are required examining the effects of different doses of ethanol on the liver as well as more basic studies to extend these interesting observations. However, with our present limited information, physicians should continue to recommend complete abstinence from alcohol for many patients with liver disease, including patients with chronic HCV infection.

172 DAVID A. BRENNER

*Division of Digestive Diseases and Nutrition
University of North Carolina
Chapel Hill, North Carolina*

References

1. Tsukamoto H, French SW. Evolution of intragastric ethanol infusion model. *Alcohol* 1993;10:437-441.
2. Thurman RG. Mechanisms of hepatic toxicity II. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am J Physiol* 1998;275:G605-G611.
3. Iimuro Y, Ikejima K, Rose ML, Bradford BU, Thurman RG. Nimodipine, a dihydropyridine-type calcium channel blocker, prevents alcoholic hepatitis caused by chronic intragastric ethanol exposure in the rat. *Hepatology* 1996;24:391-397.
4. Iimuro Y, Gallucci RM, Luster MI, Kono H, Thurman RG. Antibodies to tumor necrosis factor alpha attenuate hepatic necrosis and inflammation caused by chronic exposure to ethanol in the rat. *Hepatology* 1997;26:1530-1537.
5. Yin M, Wheeler MD, Kono H, Bradford BU, Gallucci RM, Luster MI, Thurman RG. Essential role of tumor necrosis factor alpha in alcohol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology* 1999;117:942-952.
6. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275:2247-2250.
7. Zhang M, Gong Y, Corbin I, Mellon A, Choy P, Uhanova J, Minuk GY. Light ethanol consumption enhances liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Gastroenterology* 2000;119:1333-1339.
8. Diehl AM, Thorgerisson SS, Steer CJ. Ethanol inhibits liver regeneration in rats without reducing transcripts of key protooncogenes. *Gastroenterology* 1990;99:1105-1112.
9. Zhang MN, Gong Y, Minuk GY. The effects of acute ethanol exposure on inhibitors of hepatic regenerative activity in the rat [in process citation]. *Mol Cell Biochem* 2000;207:109-114.
10. Cope K, Risby T, Diehl AM. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119:1340-1347.
11. Wannamethee SG, Shaper AG. Alcohol, coronary heart disease and stroke: an examination of the J-shaped curve. *Neuroepidemiology* 1998;17:288-295.
12. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CWJ, Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults [see comments]. *N Engl J Med* 1997;337:1705-1714.
13. Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Glynn RJ, Grodstein F, Gaziano JM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Moderate alcohol consumption and risk for angina pectoris or myocardial infarction in U.S. male physicians. *Ann Intern Med* 1997;126:372-375.
14. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits [see comments]. *BMJ* 1996;312:731-736.
15. Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO, Jensen G, Sorensen TI. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med* 2000;133:411-419.
16. Camargo CA Jr, Williams PT, Vranizan KM, Albers JJ, Wood PD. The effect of moderate alcohol intake on serum apolipoproteins A-I and A-II. A controlled study. *JAMA* 1985;253:2854-2857.
17. Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, VanDenburgh M, Willett W, et al. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction [see comments]. *N Engl J Med* 1993;329:1829-1834.
18. Savolainen VT, Liesto K, Mannikko A, Penttila A, Karhunen PJ. Alcohol consumption and alcoholic liver disease: evidence of a threshold level of effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:1112-1117.
19. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-832.
20. Monto A, Bzowej N, Berenguer M, Dove L, Kim M, Watson J, Wright T. Light or moderate alcohol intake does not promote hepatic fibrosis in patients with hepatitis C. *Gastroenterology* 2000;118(suppl):P12.

Address requests for reprints to: David A. Brenner, M.D., Division of Digestive Diseases and Nutrition, CB 7080, 156 Glaxo Building, Mason Farm Road, University of North Carolina at Chapel Hill, North Carolina 27599-7080. Fax: (919) 966-7468.

© 2000 by the American Gastroenterological Association
0016-5085/00/\$10.00
doi:10.1053/gast.2000.20206

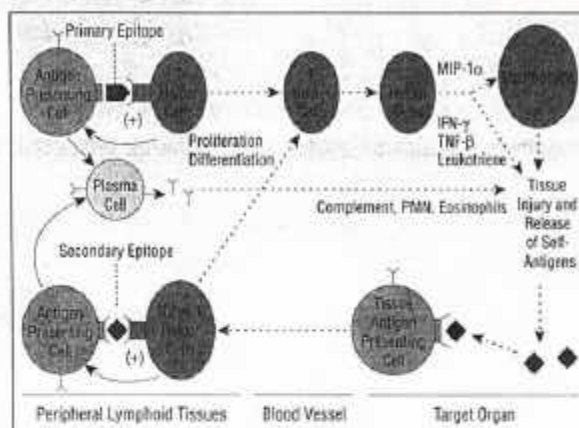
Epitope Spreading in Paraneoplastic Pemphigus

Autoimmune Induction in Antibody-Mediated Blistering Skin Diseases

WITHIN THE last 10 years, an immunologic phenomenon termed *epitope spreading* has been increasingly recognized as an important pathogenic mechanism responsible for the initiation and/or progression of autoimmune diseases.^{1,2} *Epitope spreading* could be defined as a specific autoreactive lymphocyte (T- or B-cell) response to endogenous epitopes, which are distinct from and non-cross-reactive with the disease-inducing epitopes, on the (same or different) proteins secondary to the release of such a self-protein during an autoimmune response.^{2,3} Similarly, a specific primary autoreactive lymphocyte response to endogenous epitopes can arise from an inflammatory injury that releases the involved epitopes.^{2,3} In other words, an autoimmune or inflammatory disease process can cause tissue damage such that certain protein tissue components originally hidden from the autoreactive T or B cells become exposed and evoke a secondary or primary autoimmune response, respectively (Figure).^{2,3}

See also page 652

Epitope spreading phenomena have been well documented and illustrated in a number of animal models of autoimmune diseases.¹⁻⁶ One of the well-studied animal models is experimental autoimmune encephalomyelitis. In one subset of this disease, relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis, a 13-amino acid immunodominant epitope can induce the autoimmune disease. However, at the time of clinical relapse, the mice that developed the disease induced by this immunodominant epitope demonstrated an autoimmune response to a secondary subdominant epitope that is distinct in amino acid sequence and separated from the primary epitope by more than 25 amino acids.⁴ In addition, immune tolerance induced to the secondary epitope prior to relapse prevented the ongoing clinical disease initiated by the primary epitope.⁴ Another well-studied animal model is the Theiler murine encephalomyelitis virus-induced demyelinating disease, an animal model for human multiple sclerosis, an autoimmune demyelinating disease.³ Primary immune response to viral immunodominant epitope (at day 7 postinfection) was followed by the development of an autoimmune response to a myelin epitope (at day 52 postinfection) that is not sequentially homologous to the viral epitope.³ Furthermore, inhibition of disease induction can be achieved by producing immunologic tolerance beforehand with the viral epitope.³ In an animal model of systemic lupus erythematosus, the autoimmune response to the original peptide epitope quickly spread to other regions of protein complexes, resulting in an autoimmune response to multiple epitopes.⁶



Model of epitope spreading. The presentation of the primary epitope to the T helper cells leads to antibody- or cell-mediated tissue damage and exposure of a secondary epitope to the naive T helper cells, with subsequent development of antibody- or cell-mediated autoimmunity against the secondary epitope. (+) indicates help; MIP-1 α , macrophage inflammatory protein 1 α ; IFN- γ , interferon-gamma; TNF- β , tumor necrosis factor β ; and PMN, polymorphonuclear leukocytes (adapted from Chan et al¹).

In addition to autoimmune diseases in animal models, examples of autoimmune skin diseases in which epitope spreading may have played a role have been reported in human patients.⁵ Although not studied with the same scientific vigor as animal models, data from some of these human studies are quite illustrative and help us understand the concept of epitope spreading relevant to autoimmune-mediated skin diseases. For example, lichen planus, an acute inflammatory skin disease characterized by mononuclear cell infiltration along the dermoepidermal junction, has been associated with the subsequent development of bullous pemphigoid—a blistering disease characterized by autoantibodies against type XVII collagen, a dermoepidermal junction component.^{7,8} Patients with psoriasis, a chronic inflammatory and proliferative skin disease characterized by mononuclear cell infiltration in the epidermis and dermis and near the dermoepidermal junction, can subsequently develop bullous pemphigoid.⁹ In addition, patients with ocular epithelial inflammatory injuries from Stevens-Johnson syndrome can later develop ocular cicatricial pemphigoid, a putative autoimmune inflammatory and scarring disease of the mucous membranes.¹⁰ Another good example of a skin disease in which epitope spreading may play a role is pemphigus vulgaris.¹¹ Patients with pemphigus vulgaris that is initially restricted to oral mucosae and with desmoglein 3 autoantibodies that are non-cross-reactive to desmoglein 1 can later develop a more severe form of generalized mucocutaneous pemphigus. The development of generalized pemphigus is associated with development of a new set of autoantibodies that

seemingly target a new epitope in desmoglein 3 and are cross-reactive with desmoglein 1.¹¹ A recent report of a patient with severe bullous systemic lupus erythematosus associated with autoantibodies to multiple basement membrane components may also illustrate the point that epitope spreading may play a role in the disease progression in autoimmune-mediated skin disease.¹²

In this issue of the ARCHIVES, Bowen et al¹³ report their findings to suggest that epitope spreading may have played a role in the pathogenesis of paraneoplastic pemphigus (PNP).¹³ Bowen et al describe 6 patients with PNP who were diagnosed using immunoprecipitation of target antigens and indirect immunofluorescence studies on transitional epithelial substrates (rat bladder). In 5 of their 6 patients, clinical features and histologic findings of lichen planus, in addition to oral mucosal lesions, were demonstrated.¹³ In one of these patients, the initial immunoreaction to 2 of the 5 major PNP antigens and negative indirect immunofluorescence staining of the rat bladder epithelium was followed 1 year later (when the disease worsened) by immunoreaction to all 5 major PNP antigens and positive indirect immunofluorescence staining of the rat bladder epithelium.¹³

The pathogenic mechanisms for PNP in general and the PNP autoantibodies in particular are not yet determined.¹⁴ Several theories have been proposed.¹⁴ One theory proposed that immune response triggered by tumor antigens may have cross-reacted with the normal epithelial proteins, leading to autoimmunity by molecular mimicry.¹⁴ While this theory could explain the association of PNP with desmoplakin-producing tumors, such as thymomas and Castleman tumors, it could not possibly explain the association of PNP with non-desmoplakin-producing tumors such as non-Hodgkin lymphomas and chronic lymphocytic leukemia—the majority of PNP-associated tumors.¹⁵

The second theory proposed that the tumors in patients with PNP may have caused cytokine dysregulation, leading to autoimmunity to the classic pemphigus autoantigens, such as desmoglein 1 or 3, with subsequent secondary autoimmune reactions to the intracellular proteins of the plakin family upon release of these proteins from the primary acantholysis process.¹⁴ This theory seems to explain the reason for the generation of autoantibodies to intracellular proteins. The demonstration of the pathogenic antidesmoglein 3 autoantibodies in patients with PNP appears to lend some support to this theory.¹⁶ However, it will still be difficult to explain why patients with classic pemphigus did not develop autoantibodies to proteins of the plakin family since they too have autoantibodies to desmoglein 3 that cause acantholysis.¹³ Furthermore, autoantibodies to desmoglein 3 are not detected in all patients with PNP.¹³

The report by Bowen et al¹³ may offer a third theory to explain the pathogenesis of PNP. It is possible that the cutaneous eruption of lichenoid dermatosis actually manifests as a paraneoplastic reaction. Lichenoid dermatosis, particularly that associated with PNP, frequently induces keratinocyte necrosis—a potential mechanism for releasing intracellular proteins to be exposed to autoreactive T cells. After a primary autoimmune reaction to some PNP antigens as a result of epitope spreading, the same mechanism (epitope spreading) may then be responsible for the subsequent autoimmune reaction to all major PNP anti-

gens and the disease progression, as illustrated in one of the patients described by Bowen et al.¹³

Certainly, the definite role that epitope spreading plays in the pathogenesis of autoimmune skin disease in general and of PNP in particular cannot be determined without further in-depth studies, preferably those with an active experimental autoimmune animal disease model. We must use the same scientific standards to study autoimmune skin disease that investigators have used in other fields. Unfortunately, an active experimental animal model of autoimmune skin disease is currently not available for the study of the epitope spreading phenomenon. Nevertheless, the reports of Bowen et al¹³ and others¹⁷⁻¹² should alert physicians and scientists interested in autoimmune skin diseases to the role epitope spreading may play in disease pathogenesis. Furthermore, the findings of Bowen et al should alert physicians who care for patients with skin diseases that lichenoid dermatosis may be a herald plaque for the subsequent manifestation of PNP, just as a herald patch signals the subsequent generalized manifestation of pityriasis rosea. Thus, in cases of severe and unresponsive lichen planus with oral lesions, in addition to screening for hepatitis C infection, diagnostic screening for PNP with direct and indirect immunofluorescence may be indicated.¹³

Lawrence S. Chan, MD

Department of Dermatology

Northwestern University Medical School

300 E Superior St, Tarry 4-271

Chicago, IL 60611-3010

REFERENCES

1. Lehmann PV, Forsthuber T, Miller A, Sercarz EE. Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinants of an autoantigen. *Nature*. 1992;358:155-157.
2. Vanderlugt CJ, Miller SD. Epitope spreading. *Curr Opin Immunol*. 1996;8:831-836.
3. Chan LS, Vanderlugt CJ, Hashimoto T, et al. Epitope spreading: lessons from autoimmune skin disease. *J Invest Dermatol*. 1998;110:103-109.
4. McRae BL, Vanderlugt CL, Dal Canto MC, Miller SD. Functional evidence for epitope spreading in the relapsing pathology of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med*. 1995;182:75-85.
5. Miller SD, Vanderlugt CL, Begolka WS, et al. Persistent infection with Theiler's virus leads to CNS autoimmunity via epitope spreading. *Nat Med*. 1997;3:1133-1136.
6. James JA, Gross T, Scofield RH, Harley JB. Immunoglobulin epitope spreading and autoimmune disease after peptide immunization. *J Exp Med*. 1995;181:453-461.
7. Stingl G, Holubar K. Coexistence of lichen planus and bullous pemphigoid: a immunopathological study. *Br J Dermatol*. 1975;93:313-320.
8. Davis AL, Bhogal BS, Whitehead P, et al. Lichen planus pemphigoides: its relationship to bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 1991;125:263-271.
9. Grafton CEH. Evidence of an association between bullous pemphigoid and psoriasis. *Br J Dermatol*. 1985;113:281-283.
10. Chan LS, Soong HK, Foster CS, Hammerberg C, Cooper KD. Ocular cicatricial pemphigoid occurring as a sequela of Stevens-Johnson syndrome. *JAMA*. 1991;266:1543-1546.
11. Ding X, Aoki V, Mascaro JM, Lopez-Swiderski A, Diaz LA, Fairley JA. Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles. *J Invest Dermatol*. 1997;109:592-596.
12. Chan LS, Lapiere JC, Chen M, et al. Bullous systemic lupus erythematosus with autoantibodies recognizing multiple skin basement membrane components, bullous pemphigoid antigen 1, laminin-5, laminin-6, and type VII collagen. *Arch Dermatol*. 1999;135:569-573.
13. Bowen GM, Peters NT, Fiverson DP, et al. Lichenoid dermatitis in paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol*. 2000;136:652-656.
14. Robinson N, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:649-671.
15. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M. Paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med*. 1990;323:1729-1735.
16. Amagai M, Nishikawa T, Noursari HC, Anhalt GJ, Hashimoto T. Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice. *J Clin Invest*. 1998;102:775-782.

Editorial: Insulin-Like Growth Factor I Receptor Signaling—Overlapping or Redundant Pathways?

1 The insulin-like growth factor (IGF) family of ligands and receptors are members of a highly conserved growing family of insulin-related peptides and receptors that are ubiquitously expressed. The IGF family (IGF-I, IGF-II) is distinct from insulin in the existence of a large family of high-affinity binding proteins (IGFBPs). The IGFs play important roles in numerous physiological processes. These processes range from normal growth and development during the early stages of embryogenesis to the regulation of specific functions for various tissues and organs in later stages of development. The IGFs are essential for an array of diverse processes, from progression of the cell cycle, which triggers cellular proliferation, to regulation of programmed cell death (apoptosis). These growth factors also induce cellular differentiation and stimulate certain enzymatic functions in specialized tissues. In the reproductive system, IGFs augment steroidogenesis and stimulate proliferation and differentiation of bone cells, muscle cells, and cells derived from the hematopoietic and lymphoid systems, to mention just a few examples. The total concentrations of IGF-I in the circulation are closely correlated with longitudinal growth. This and other evidence suggests that during both normal and pathophysiological situations, such as dwarfism and acromegaly, circulating IGF-I regulates body growth. In addition, locally produced IGF-I mediates critical autocrine/paracrine effects on tissues. Whatever the source of the IGFs, their biological actions are predominantly mediated by the IGF-I receptor (type 1) receptor (1). While the closely related insulin receptor is capable of binding the IGFs, this interaction is of lower affinity than of insulin for its own receptor. However, under certain circumstances, the insulin receptor may also mediate some of the biological actions of the IGFs. On the other hand, the IGF-II/mannose-6-phosphate (type 2) receptor does not appear to regulate any significant signaling cascades.

34
35 Like the insulin receptor, the insulin-like growth factor I receptor (IGF-IR), is a member of the receptor tyrosine kinase family of growth factor receptors. The IGF-IR is expressed at the cell surface as a tetramer, comprised of two α and two β subunits. The α subunits are primarily localized extracellularly and mediate ligand binding, whereas the two β subunits are primarily intracellular and possess intrinsic tyrosine kinase activity. The IGF-IR binds IGF-I and IGF-II with high affinity, and insulin at a considerably lower affinity. Ligand binding to the extracellular receptor triggers autophosphorylation of the β subunits and stimulates the tyrosine kinase activity. This sequence of events involves a conformational change in the catalytic loop domain of the

tyrosine kinase region, binding of ATP to residue lys¹⁰⁰³, and phosphorylation of residues tyr¹¹³¹, tyr¹¹³⁵, and tyr¹¹³⁶. Each β subunit then transphosphorylates the other, leading to phosphorylation of a number of other tyrosines including, but not limited to, tyr⁹⁵⁰ in the juxtamembrane region, tyr¹²⁵⁰, tyr¹²⁵¹ and tyr¹³¹⁶ in the carboxyl-terminal domain of the β subunit. Substitution of phenylalanine for tyrosine in each of these residues has resulted in a loss of function (2-7).

Tyrosine phosphorylation of the IGF-I receptor has two distinct, but related, outcomes. Firstly, the tyrosine kinase activity of receptor is enhanced, and secondly, the phosphorylated tyrosine residues provide docking sites for various proteins that mediate the signaling cascades emanating from the IGF-I receptor. Previous studies have indicated that the juxtamembrane region of the cytoplasmic domain of the β -subunit binds both Shc and the various isoforms of the IRS family of proteins. Binding of IRS proteins to the IGF-I receptor occurs via the NPXpY motif, which includes tyr⁹⁵⁰ (8,9). Both IRS proteins and Shc proteins contain SH2 domains that bind to the activated receptor. After binding to the receptor, these proteins become phosphorylated on tyrosine residues, presumably by the IGF-I receptor. Grb2 (growth factor receptor-bound protein 2), an adapter protein, binds both Shc and IRS via its SH2 domain and via its SH3 domain to mSOS (mammalian Son of Sevenless) (10). mSOS is a guanine nucleotide-exchange protein that loads GTP onto the small G protein Ras, and thereby activates the Ras/Raf/MAP kinase pathway. Tyrosine-phosphorylated IRS molecules bind the regulatory subunit (p85) of phosphoinositide 3'-kinase (PI3'K) via its SH2 domain and p85 binds the catalytic subunit of PI3'K via its SH3 domain. While other substrates are currently under investigation, these two major pathways have been identified as playing important roles in IGF-IR-induced cellular proliferation and the inhibition of apoptosis. Traditionally, the Ras/Raf/MAP kinase pathway was thought to primarily mediate the cell proliferative response to growth factors such as the IGFs, whereas the PI3'kinase pathway, which activates AKT/PKB, was primarily implicated in mediating the antiapoptotic effects of the IGFs (11-13). However, recent studies have demonstrated a role for both pathways in mediating both responses.

Naturally occurring genetic mutations in the insulin receptor have been identified in patients suffering from severe insulin resistance (14). In contrast, no such mutations have been reported in the case of the IGF-IR. Thus, a number of investigators have resorted to creating amino acid substitutions in the IGF-IR to investigate the importance of the various domains in the function of the receptor. These studies have generally proven successful and have identified specific regions of the IGF-IR that play critical roles in cell proliferation or inhibition of apoptosis. Substitutions in the tyrosine kinase domain of the ATP-binding site (lys¹⁰⁰³) results in a kinase-deficient receptor. Interestingly, this mutant func-

Received February 3, 2000.

Address all correspondence and requests for reprints to: Derek LeRoith, M.D., Ph.D., NIH MSC 1758, Building 10, Room 8D12, 10 Center Drive, Bethesda, Maryland 20892-1758.

tions in a dominant-negative manner, whereas mutations of the triple tyrosine motif (tyr¹¹³¹, tyr¹¹³⁵ and tyr¹¹³⁶) result in a kinase-deficient, but not dominant-negative receptor (4, 5). Both mutations result in total abrogation of IGF-IR function. Substitution of phenylalanine for tyrosine at tyr⁹⁵⁰ resulted in the loss of receptor binding to Shc and IRS molecules and interfered with IGF-I-induced mitogenic signaling and inhibition of apoptosis. While the juxtamembrane region appeared to be critical for the activation of the MAP kinase and PI3'K pathways, it soon became apparent that the C-terminal domain was also important in the function of the IGF-IR. This was determined by C-terminal deletions, which severely affected the function of the receptor (15). More specific amino acid substitutions in the C-terminus were also instructive. That is, substitution at both tyr¹²⁵⁰ and tyr¹²⁵¹ inhibited cellular proliferation, whereas substitution of the distal tyrosine (tyr 1316) did not (2). Thus, it is apparent from these and other studies that the receptor has specific domains involved in its function and that these phosphotyrosines interact with both known and currently unidentified substrates.

In this issue, Baserga and colleagues present studies that have extended these findings in a very elegant manner (16). Using cells that do not express IRS-1 or IRS-2 (32D cells originally developed by Dr. Jackie Pierce, NIH, Bethesda, MD) they have dissected the pathways involved in cell survival. Following cytokine withdrawal, 32D cells undergo apoptosis, which can be prevented by IGFs activating the IGF-IR. In the present study, the investigators have established that in the absence IRS molecules (at least IRS-1 and IRS-2 because IRS-3 and IRS-4 levels were determined), IGF-IR activation of the MAP kinase pathway persisted. This particular finding is not unexpected to the casual reader because it has been well established that the IGF-induced activation of MAP kinase pathway can be mediated through Shc. What may be less obvious, is that MAP kinase activation prevents apoptosis. While this has been previously established in another cell line (17), the present study confirms that this is likely not to occur through IRS molecules, which, in addition to activating MAP kinase, also strongly activate the PI3'K/AKT antiapoptotic pathway. While these findings are strongly confirmatory of previous data, they were extended and revealed even more exciting results. A quartet of serine quartet residues, located at 1280-1283 in the C-terminal domain of the IGF-IR, is not present in the insulin receptor. This serine quartet, along with tyr⁹⁵⁰, was shown to be critical for maximal activation of MAP kinase by IGF-I, as mutation of these two regions together, but not separately, abrogated activation of MAP kinase by IGF-I. While tyr⁹⁵⁰ has been previously shown to interact with Shc, the molecular mechanisms that serines 1280-1283 are involved in are not yet defined. 14-3-3 proteins are obvious candidates because certain isoforms activate Raf, and recently the β isoform of 14-3-3 has been shown to bind to this region (18-20).

151 - It is important to consider the usual caveats when interpreting the results of these studies. The response of cells to various stimuli is frequently cell-type specific and is also dependent on the specific cellular context, i.e. what other stimuli are affecting the cell at the same time. In addition, overexpression of proteins in cell lines may alter certain physiological functions. Nevertheless, these and other studies are rapidly enhancing our understanding of

the structure-function relationship of the IGF-IR. Furthermore, these findings will facilitate the identification of agents that can either enhance IGF-IR function (thereby inhibit apoptosis and stimulate cellular proliferation) or inhibit IGF-IR function, which may be helpful as adjunct therapy for some common malignancies.

Derek LeRoith, M.D., Ph.D.
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland 20892-1250

References

1. LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts Jr CT 1995 Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr Rev* 16:1-16
2. Blakesley VA, Kalebic T, Helman LJ, Stannard B, Faria TN, Roberts Jr CT, LeRoith D 1996 Tumorigenic and mitogenic capacities are reduced in transfected fibroblasts expressing mutant insulin-like growth factor (IGF-I) receptors. The role of tyrosine residues 1250-1251, and 1316 in the carboxy-terminus of the IGF-I receptor. *Endocrinology* 137:410-417
3. Hongo A, D'Ambrosio C, Miura M, Morriano A, Baserga R 1996 Mutational analysis of the mitogenic and transforming activities of the insulin-like growth factor I receptor. *Oncogene* 12:1231-1238
4. Kato H, Faria TN, Stannard B, Roberts Jr CT, LeRoith D 1993 Role of tyrosine kinase activity in signal transduction by the insulin-like growth factor I (IGF-I) receptor. Characterization of kinase-deficient IGF-I receptors and the action of an IGF-I-mimetic antibody (nIR-3). *J Biol Chem* 268:2655-2661
5. Kato H, Faria TN, Stannard B, Roberts Jr CT, LeRoith D 1994 Essential role of tyrosine residues 1131, 1135, and 1136 of the insulin-like growth factor I (IGF-I) receptor in IGF-I action. *Mol Endocrinol* 8:40-50
6. Miura M, Li S, Baserga R 1995 Effect of a mutation at tyrosine 950 of the insulin-like growth factor I receptor on the growth and transformation of cells. *Cancer Res* 55:663-667
7. O'Connor R, Kauffmann-Zeh A, Liu Y, Lehar S, Evan GI, Baserga R, Blumberg PM, WA 1997 Identification of domains of the insulin-like growth factor I receptor that are required for protection from apoptosis. *Mol Cell Biol* 17:427-433
8. Craparo A, O'Neill TJ, Gustafson TA 1995 Non-SH2 domains within insulin receptor substrate-1 and SHC mediate their phosphotyrosine-dependent interaction with the NPEY motif of the insulin-like growth factor I receptor. *J Biol Chem* 270:15639-15643
9. Dey BR, Frick K, Lopaczynski W, Nissley SP, Furlanetto RW 1996 Evidence for the direct interaction of the insulin-like growth factor I receptor with IRS-1, Shc, and Grb10. *Mol Endocrinol* 10:631-641
10. Pruett W, Yuan Y, Rose E, Batzer AG, Harada N, Skolnik EY 1995 Association between GRB2/Sos and insulin receptor substrate 1 is not sufficient for activation of extracellular signal-regulated kinases by interleukin-4-implications for Ras activation by insulin. *Mol Cell Biol* 15:1778-1785
11. Kulik G, Klippel A, Weber MJ 1997 Antiapoptotic signalling by the insulin-like growth factor I receptor, phosphatidylinositol 3-kinase, and Akt. *Mol Cell Biol* 17:1595-1606
12. Datta SR, Dudek H, Tao X, Masters S, Fu H, Gotoh Y, Greenberg ME 1997 Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery. *Cell* 91:231-241
13. Dudek H, Datta SR, Franke TF, Birnbaum MJ, Yao R, Cooper GM, Segall AE, Kaplan DR, Greenberg ME 1997 Regulation of neuronal survival by the serine-threonine protein kinase Akt [see comments]. *Science* 275:661-665
14. Taylor SI, Cama A, Accili D, Barbeti F, Quon MJ, de la Luz Sierra M, Suzuki Y, Koller E, Levy-Toledano R, Wertheimer E, Moncada VY, Kadowaki H, Kadowaki T 1992 Mutations in the insulin receptor gene. *Endocr Rev* 13:566-595
15. Faria TN, Blakesley VA, Kato H, Stannard B, LeRoith D, Roberts Jr CT 1994 Role of the carboxyl-terminal domains of the insulin and insulin-like growth factor I receptors in receptor function. *J Biol Chem* 269:13922-13928
16. Dews M, Prisco M, Peruzzi F, Romano G, Morriano A, Baserga R 2000 Domains of the insulin-like growth factor I receptor required for the activation of extracellular signal-regulated kinases. *Endocrinology* 141:1289-1300
17. Farrizas M, Saltiel AR, LeRoith D 1997 Insulin-like growth factor I inhibits apoptosis using the phosphatidylinositol 3'-kinase and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Biol Chem* 272:154-161
18. Craparo A, Freund R, Gustafson TA 1997 14-3-3 (epsilon) interacts with the insulin-like growth factor I receptor and insulin receptor substrate 1 in a phosphoserine-dependent manner. *J Biol Chem* 272:11663-11669
19. Furlanetto RW, Dey BR, Lopaczynski W, Nissley SP 1997 14-3-3 proteins interact with the insulin-like growth factor receptor but not the insulin receptor. *Biochem J* 327:765-771
20. Kosaki A, Yamada K, Suga J, Otaka A, Kuzuya H 1998 14-3-3 β protein associates with insulin receptor substrate 1 and decreases insulin-stimulated phosphatidylinositol 3'-kinase activity in 3T3L1 adipocytes. *J Biol Chem* 273:940-944

Evolving Strategies for Diagnosing Human Immunodeficiency Virus Infection

Kim-Anh Nguyen, MD, PhD, Michael P. Busch, MD, PhD

1— Since the first antibody tests for the diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection were approved by the Food and Drug Administration in 1985, many “new and improved” HIV screening and diagnostic tests have been developed, and a variety of testing algorithms have come into use. HIV antibody tests have evolved from first generation HIV-1 (clade B) viral lysate-based, indirect antibody enzyme immunoassays (EIAs) to third generation antigen-sandwich immunoassays that use synthetic peptide and recombinant DNA-derived antigens that represent the immunodominant epitopes from diverse HIV-1 and HIV-2 strains. These third generation enzyme immunoassays have substantially enhanced sensitivity to divergent viral variants and have shortened the infection-to-seroconversion window period by more than 3 weeks compared with first generation tests. Assays have also been developed that detect and quantitate viral antigen (p24) and nucleic acids (HIV RNA or DNA) in blood, and in body fluids and tissues. These assays have seen increasing application in blood and organ donor screening, as well as in clinical diagnosis, prognosis, and therapeutic monitoring; and clinicians now have access to a broad and potentially confusing array of test options, each with its own advantages and limitations. Developing testing algorithms and interpretive criteria appropriate to a particular group of patients—high-risk adults; blood, plasma and organ donors; recently exposed healthcare workers; pediatric patients—poses a challenge, especially as new tests appear with tantalizing claims of enhanced performance.

30 —
31 — In this issue, Mylonakis et al (1) put forth a comprehensive and practical overview of the various laboratory tests currently available for diagnosis and management of HIV infection. The authors first review the standard algorithm for diagnostic testing, which relies primarily on serology and varies slightly according to the patients being tested. For the majority of patients in primary care settings, serologic strategies using antibody detection enzyme immunoassays and Western blots remain the most rational and cost-effective approach for screening and diagnosis. However, as will be discussed later, the authors also present a second option for screening using a com-

bination of immunoassays and nucleic acid technologies. This approach is increasingly used in donor screening and may prove to be a more accurate and equivalently cost-effective approach for the diagnosis of HIV infection in the clinical setting.

The authors then review several recent additions to the conventional blood-based antibody tests, including non-invasive testing strategies that apply optimized serological assays for HIV antibody detection in oral fluids, urine, and vaginal secretions. Although these tests are not yet widely used in diagnostic settings, they provide important alternatives to the traditional blood sample and may have advantages in certain settings, such as patients with poor venous access, those who refuse phlebotomy, or serial screening of sexual partners or contacts of HIV-positive patients.

Also included in the review is a discussion of so-called rapid assays that offer the opportunity for point-of-care testing, thus avoiding the anxiety and other problems associated with delayed reporting of HIV test results. Most rapid tests are variations of HIV antibody enzyme immunoassays that have been configured into simple flow-through cartridges to yield color read-outs within minutes of application of a blood specimen. These tests are relatively inexpensive and stable, and performing them requires little to no specialized training or equipment. While the sensitivity and specificity of rapid tests are generally not as high as with conventional immunoassays and Western blot assays, they may be very useful for selected patients. One example is the postexposure setting, in which determination of the HIV antibody status of the source of an exposure can guide decisions about postexposure prophylaxis. The Centers for Disease Control is also evaluating the utility of testing algorithms using serial rapid tests and immediate notification and counseling in public health test settings (anonymous test sites and sexually transmitted disease clinics) where 25% to 30% of tested subjects do not return for their results (2). Rapid and non-blood-based tests may also be valuable for screening in developing countries, where HIV incidence and prevalence rates are high and where low cost, ease of use, and stability of reagents are pressing requirements (3).

Another novel antibody testing strategy briefly mentioned by Mylonakis et al utilizes a less sensitive or “detuned” HIV enzyme immunoassay to discriminate persons with recent versus long-standing HIV infection (4). Samples identified as seropositive by standard testing algorithms are simply reflex tested using the less sensitive assay, and those

Am J Med. 2000;109:595–597.

From the Blood Centers of the Pacific, Irwin Center, Department of Laboratory Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California.

Requests for reprints should be addressed to Michael P. Busch, MD, PhD, Blood Centers of the Pacific, Irwin Center, Department of Laboratory Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California.

that test nonreactive are interpreted as representing recent infections (ie, seroconversion within the prior 4 months). Several studies throughout the world have begun to use this testing strategy to monitor HIV incidence rates and to identify the demographic and behavioral correlates of transmission. At the patient and community level, the less sensitive immunoassay can be used to identify recently infected persons for enrollment into early treatment trials, to investigate clusters of transmission, and to perform molecular surveillance studies of the transmission of viral subtypes or drug-resistant strains (5,6).

In addition to reviewing HIV antibody and p24 antigen assays, Mylonakis et al discuss the expanding roles of HIV nucleic acid tests in screening for early infection and quantifying viral load for prognosis and treatment monitoring. HIV nucleic acid assays were developed to detect the presence of HIV RNA or DNA in infected patients, especially those who present during the "window period" of viremia before seroconversion, as well as so-called "immunosilent" carriers. Application of nucleic acid tests in clinical research has increased our understanding of the dynamics of viral replication that occur during different stages of infection and in response to therapeutic interventions, thereby accelerating the evaluation and approval of combination antiretroviral treatments (7,8).

There are several different assays for detection and quantification of HIV RNA in plasma using nucleic acid tests. The most widely used are reverse-transcription polymerase chain reaction (rt-PCR), the branched DNA assay, and transcription-mediated amplification systems. While all three strategies involve schemes to amplify and detect copies of viral RNA, they differ in the biochemical mechanism of amplification and in the detection (9). In clinical laboratories, quantitative rt-PCR and branched DNA assays are widely used to monitor viral load in seropositive patients for therapeutic management. These tests are now "ultrasensitive," able to detect virus at <50 genome equivalents per mL. Consensus guidelines for application of viral load results in estimating prognosis and selecting treatments are available (10,11). Assays to detect and quantify HIV DNA in blood leukocytes have also been developed and are under evaluation as tools to monitor latent viral reservoirs in patients who have cleared plasma viremia after combination antiretroviral therapy (12-15).

In the context of screening blood and plasma donors, in which the goal is rapid detection of viremic window-phase donations, high-sensitivity, qualitative nucleic acid tests have been developed based on rt-PCR and transcription-mediated amplification technologies (9). To increase capacity and reduce cost, nucleic acid test assays are performed in the donor screening setting on "minipools" of 16 to 24 samples. Additionally, combination or "multiplex" tests for the simultaneous detection of HIV and hepatitis C virus (and soon for hepatitis B

virus as well) have been developed and can be applied to either pooled or individual donor samples. A pooled sample with a positive reaction in a multiplex assay is resolved by performing the multiplex assay on individual specimens, and then the positive specimen is further retested by single virus discriminatory tests for final resolution and confirmation. These donor screening assays reduce the HIV window period by 10 to 15 days compared with HIV antibody tests (and by 50 to 60 days compared with hepatitis C virus antibody testing) (16,17). More than 16 million whole blood donations have been tested for HIV and hepatitis C RNA since the implementation of nucleic acid test assays into US blood donor screening programs in April 1999. As of July 2000, screening had detected 5 HIV window period donations (1 per 3.1 million screened units) and 62 hepatitis C virus window period donations (1 in 263,000 screened units), numbers close to the yield previously projected by mathematical modeling (18). The cost of universal screening with nucleic acid tests is substantial, however, approximately \$60 million per year in the United States and the cost effectiveness is poor (\$1.3 million per quality-adjusted life year) (19). Nonetheless, minipool screening has substantially decreased (although not eliminated) the infectious window period and clearly represents an additional step toward the publicly mandated goal of a "zero risk" blood supply.

Although the cost effectiveness of routine donor screening using nucleic acid test assays is controversial, their usefulness in resolving discrepant or indeterminate antibody or p24 antigen test results is certain. In the blood and plasma donor settings, in which HIV prevalence is low, the majority of HIV antibody enzyme immunoassay reactive donations are either negative or indeterminate on supplemental Western blot testing. Such results are only rarely attributable to primary HIV infection. In a recent study, we analyzed 470 donors with a reactive HIV immunoassay result, 249 of whom were indeterminate by Western blot. Nucleic acid tests confirmed HIV-1 infection in all 20 Western blot positive donors and ruled out infection in all 249 donors with indeterminate results. This made it possible to reassure the donors with indeterminate Western blot results at the time of initial notification and to reinstate those who would otherwise have been permanently deferred. Nucleic acid tests have also proven useful for identification and resolution of infrequent, but even more disturbing, false-positive Western blot and p24 antigen neutralization results (20). The performance of nucleic acid tests in blood donors suggests that a similar qualitative test may be useful as a supplemental test to resolve indeterminate and false positive serological test results in clinical settings. In the algorithm proposed by Mylonakis et al, immunoassay-positive, Western blot-indeterminate patients could be further tested with a qualitative nucleic acid test. This would provide the patient and the clinician rapid assurance of

the true HIV infection status without requiring a 30-day follow-up serology test, especially if studies can validate the performance of nucleic acid tests in these clinical settings.

Data from blood and plasma donor screening have also suggested that nucleic acid tests may be useful for the diagnosis of primary HIV infections in selected high-risk patients. For example, among patients with recent HIV exposure or signs and symptoms consistent with primary HIV syndrome, a sensitive, specific, qualitative test could identify patients in the early viremic phase of infection. This would allow initiation of treatment and might abort infection or reduce viral dissemination (8,21,22). Furthermore, nucleic acid tests could also be used in conjunction with standard and less-sensitive enzyme immunoassays and Western blot assays for staging patients with recent HIV infection. Whether such staging or early treatment results in improved long-term clinical outcome is unknown, however, and is currently under investigation.

There have been enormous advances in laboratory methods for diagnosis, staging, and monitoring of HIV infection, and the insights gained with HIV are also leading to the development of better assays and testing strategies for other infectious agents. It is critical that clinicians understand how to use these tools for rational and cost-effective patient management.

REFERENCES

1. Mylonakis E, Paliou M, Lally M, et al. Laboratory testing for infection with the human immunodeficiency virus (HIV): established and novel approaches. *Am J Med.* 2000;109:568-576.
2. Update: HIV counselling and testing using rapid tests—United States, 1995. *MMWR.* 1998;47:211-215.
3. Wilkinson D, Wilkinson N, Lombard C, et al. On-site HIV testing in resource-poor settings: is one rapid test enough? *AIDS.* 1997;11:377-381.
4. Janssen RS, Satten GA, Stramer SL, et al. New testing strategy to detect early HIV-1 infection for use in incidence estimates and for clinical and prevention purposes. *JAMA.* 1998;280:42-48.
5. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: recommendations of an international AIDS Society-USA panel. *JAMA.* 2000;283:2417-2426.
6. Little SJ, Daar ES, D'Aquila, et al. Reduced antiretroviral drug susceptibility among patients with primary HIV infection. *JAMA.* 1999;282:1142-1149.
7. Mellors JW, Kingsley LA Jr, Rinaldo CR, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med.* 1995;122:573-579.
8. Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med.* 1995;333:450-451.
9. Busch MP, Stramer SL, Kleinman SH. Evolving applications of nucleic acid amplification assays for prevention of virus transmission by blood components and derivatives. In: Garratty G, ed. *Applications of Molecular Biology to Blood Transfusion Medicine.* Bethesda, Md: American Association of Blood Banks; 1997.
10. Carpender CC, Cooper DA, Fischl MA, et al. Antiretroviral therapy in adults. *JAMA.* 2000;283:381-390.
11. Department of Health and Human Services and the Henry J. Kaiser Foundation. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Available at: <http://www.hivatis.org/trtdlms.html>. Accessed January 28, 2000.
12. Lee TH, Sheppard HW, Reis M, et al. Circulating HIV-1 infected cell burden from postseroconversion to AIDS: importance of post-seroconversion viral load on disease course. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1994;7:381-388.
13. Christopherson C, Kidane Y, Conway B, et al. PCR-based assay to quantify human immunodeficiency virus type 1 DNA in peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Microbiol.* 2000;38:630-634.
14. Ramratnam B, Mittler JE, Zhang L, et al. The decay of the latent reservoir of replication-competent HIV-1 is inversely correlated with the extent of residual replication during prolonged anti-retroviral therapy. *Nat Med.* 2000;6:82-85.
15. McDermott JL, Giri AA, Martini, et al. Level of human immunodeficiency virus DNA in peripheral blood mononuclear cells correlates with efficacy of antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol.* 1999;37:2361-2365.
16. Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med.* 1997;102:117-124.
17. Busch MP, Kleinman S, Jackson B. Nucleic acid amplification testing of blood donors for transfusion-transmitted infectious diseases: report of the Interorganizational Task Force on Nucleic Acid Amplification Testing of Blood Donors. *Transfusion.* 2000;40:143-159.
18. Stramer SL, Caglioti S, Strong DM. Nucleic acid testing of the North American blood supply. *Transfusion.* 2000;40:1165-1168.
19. Busch MP, Dodd RY. NAT and blood safety: what is the paradigm? *Transfusion.* 2000;40:1157-1160.
20. Kleinman S, Busch MP, Hall L, et al. False-positive HIV-1 test results in a low-risk screening setting of voluntary blood donation. *JAMA.* 1998;280:1080-1085.
21. Hoen B, Dumon B, Harzic M, et al. Highly active antiretroviral treatment initiated early in the course of symptomatic primary HIV-1 infection: results of the ANRS 053 Trial. *J Infect Dis.* 1999;180:1342-1346.
22. Markowitz M, Vesanan M, Tenner-Racz K, et al. The effect of commencing combination antiretroviral therapy soon after HIV-1 infection on viral replication and antiviral immune responses. *J Infect Dis.* 1999;179:525-537.

EDITORIALS

Turner's syndrome: A growing concern

Turner's syndrome is one of the most common chromosomal disorders of humans, affecting an estimated 1 in 2500 live-born female infants.¹ As a fetal chromosomal abnormality, it is even more common, but it has been estimated that over 99% of fetuses with the 45,X karyotype are spontaneously aborted, typically in the first trimester. As a consequence, only fetuses with the "mildest" forms of TS are viable, and those pregnancies result in live-born infants. Many of these infants are recognizable at birth, especially those with a 45,X karyotype, in whom the presence of dysmorphic features or cardiac abnormalities may suggest the diagnosis to the alert clinician. However, in many instances the diagnosis of TS may be delayed until childhood, when evaluation for short stature yields the diagnosis, or adolescence, when the combination of growth failure and pubertal delay suggests the possibility of TS, or, unfortunately, until adulthood, when a workup for infertility or amenorrhea uncovers the correct diagnosis. In a study of time of diagnosis of TS in a Belgian pediatric endocrine practice, 15% of patients were diagnosed during infancy, and only an additional 8% by age 4 years; the remainder of the children were diagnosed in mid to late childhood or not until adolescence.² The mean height at

the time of diagnosis in children diagnosed after infancy was -3.0 SDs; height was more than 2 SDs below the mean for chronological age in 81%. It is interesting to speculate whether such a degree of short stature would have been tolerated before diagnosis if TS were a chromosomal disorder of males. Indeed, there continues to be a deplorable attitude among physicians and even among family members that growth failure in females is more acceptable than in males, and, therefore, diagnostic evaluation less obligatory.

In this issue of *The Journal of Pediatrics*, Sävendahl and Davenport³ describe the

See related articles, p. 455 and p. 460.

clinical experience with the diagnosis of TS in North Carolina. When those cases in which the diagnosis was established in infancy were excluded, the mean age at diagnosis was 8.8 ± 5.0 years, with a mean 5.2-year delay from when the child first fell below the 5th percentile for height. At the time of diagnosis, height averaged -2.9 ± 1.4 SDs. These findings clearly serve to corroborate the recommendation that any girl with unexplained short stature (ie, a degree of growth failure beyond what might be attributed simply to her familial growth characteristics) must be evaluated for TS. To this admonition for prompt evaluation of short stature, Sävendahl and Davenport add webbing of the neck, peripheral lymphedema, coarctation of the aorta, and delayed

puberty as phenotypic features that, even when present in isolation, warrant further evaluation for TS. These are not trivial recommendations, given the inadequacies of Barr body analysis and the necessity for relatively expensive karyotype analysis, but otherwise, the diagnosis of TS will be inexcusably delayed in too many patients. Ideally, this is a diagnosis that can and should be made by the primary care provider, before referral to a pediatric endocrinologist.

Early diagnosis is an important aspect of ideal treatment for the patient with TS. For many patients, the correct diagnosis is only established after years of parental (and patient) concerns about growth failure and/or pubertal delay. Establishing a diagnosis of TS early in life permits the clinician to counsel the family about the phenotypic characteristics of TS; screen for cardiac, renal, thyroid, and auditory abnormalities; and anticipate the psychosocial and occasional intellectual consequences of TS. Patients and their

TS • Turner's syndrome

families can be provided an opportunity to meet with other girls who have TS and avail themselves of important peer support. If therapy with growth hormone is deemed appropriate, treatment can be initiated before the patient falls far below normal growth standards, thereby permitting normalization of height during childhood and attainment of normal adult height.⁴

Additionally, early initiation of growth hormone therapy will often permit estrogen replacement to start at a normal age during adolescence, without concerns about estrogen-induced premature epiphyseal fusion.

Our ability to evaluate growth in girls with TS has been facilitated by the development of growth standards for such patients. In general, adult women with TS achieve heights approximately 86% to 88% of the mean adult height for women of similar ethnic group and nationality, but until recently, data were inadequate to establish normative growth parameters throughout infancy, childhood, and adolescence. In one of the first studies to attempt a comprehensive analysis of growth characteristics of girls with TS, Ranke et al⁵ assessed cross-sectional height and velocity data from 150 children and adolescents with TS who had not received hormonal therapy. They described 4 components of growth in TS: (1) intrauterine growth retardation, (2) a period of near-normal growth for the first 2 to 3 years of life, (3) progressive growth deceleration from age 3 to 15 years, and (4) failure to achieve a pubertal growth spurt, partially compensated for by delayed epiphyseal fusion. A subsequent report from Lyon et al⁶ incorporated the data from Ranke et al⁵ and 3 other European studies to construct growth curves for TS, with a mean adult height of approximately 143 cm, similar to the adult height of 144 cm reported in the United States.⁴ In this issue of *The Journal of Pediatrics*, Even et al⁷ have painstakingly assessed longitudinal growth in 47 patients with TS over the first 3 years of

life, using the Infancy-Childhood-Puberty model of Karlberg,⁸ as well as a bi-exponential model. In addition to the effect of intrauterine growth retardation, with a deficit of 2.6 cm (-1.24 SDs) at birth, the authors note a loss of a total of 3.0 SDs (8.9 cm) by age 3 years. This poor growth in early childhood was characterized by a 5-month delay in the onset of the childhood growth spurt, as well as by slow growth during early childhood. Importantly, in contradistinction to earlier reports, the report by Even et al⁷ and a study by Davenport et al⁹ demonstrate a progressive deviation from normal growth standards, which begins in utero and continues through early childhood. This observation corroborates the need for consideration of a diagnosis of TS in girls with early growth deceleration. 174

The etiology of the growth failure of TS remains unclear, although haploinsufficiency of the *SHOX* (short stature homeobox-containing) gene is certainly involved.¹⁰ Whatever the precise molecular defect proves to be, the practical implications of the reports by Even et al⁷ and Säwendahl and Davenport⁵ are clear: growth failure in TS is typically manifest in early childhood and can be identified by careful auxological assessment and charting. Proper treatment of the patient with TS should begin with establishment of the correct diagnosis at the earliest possible age. 189

Ron G. Rosenfeld, MD
Department of Pediatrics
Oregon Health Sciences University
Portland, OR 97201

REFERENCES

1. Neely EK, Rosenfeld RG. Turner syndrome. In: Fifehitz F, editor. *Pediatric endocrinology*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, Inc; 1996. p. 267-80.
2. Massa GG, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of parental height. *Pediatrics* 1991;88:1148-52.
3. Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 2000;137:455-9.
4. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998;132:319-24.
5. Ranke MB, Pflüger H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, et al. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983;141:81-8.
6. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985;60:932-5.
7. Even L, Cohen A, Marbach N, Brand M, Kauli R, Sippell W, et al. Longitudinal analysis of growth over the first 3 years of life in Turner's syndrome. *J Pediatr* 2000;137:460-4.
8. Karlberg J. A biologically oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1987;350:70-94.
9. Davenport ML, Punyasavatsut N, Gunther D, Säwendahl L, Stewart PW. Turner syndrome: a pattern of early growth failure. *Acta Paediatr Suppl* 1999;433:118-21.
10. Kosho T, Muroya K, Nagai T, Fujimoto M, Yokoya S, Sakamoto H, et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of *SHOX*: implications for the development of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4613-21.

Secondary Osteoporosis: The Potential Relevance of Leptin and Low Body Weight

The diagnosis and treatment of osteoporosis have advanced greatly in the past 20 years. We now have effective (albeit imperfect) drugs, such as bisphosphonates, estrogen, and selective estrogen-receptor modulators, that substantially reduce fracture rates. Selective estrogen-receptor modulators may provide other benefits, such as alleviation of breast cancer risk. Because the techniques for assessment of bone mass and subsequent prediction of risk for fracture have improved, it is easier to make treatment decisions and to diagnose osteoporosis before fractures occur. This improvement in management is likely to continue during the next decade. By then, anabolic agents will be available to stimulate bone formation, and new diagnostic markers will allow clinicians to monitor treatment more effectively.

However, our knowledge of the pathophysiology of osteoporosis has not developed at the same rate. Despite better understanding of cell-cell interactions and identification of critical, locally active hormones in the bone microenvironment that influence bone remodeling (1), we still understand little of the essential disruption in the bone remodeling process that is responsible for the bone deficiency clinically recognized as osteoporosis. Since our knowledge of pathophysiology is limited, we currently classify cases of osteoporosis as "primary" or "secondary" on the basis of largely unexplained clinical associations. These classifications are of particular relevance to the underlying forms of bone loss described in two reports in this issue, which discuss the association of osteopenia and osteoporosis with other recognizable entities (so-called "secondary osteoporosis"). Grinspoon and colleagues (2) conducted a survey of bone mineral density at different bone sites in a large number of women with anorexia nervosa, and Bernstein and coworkers (3) showed that risk for fracture in patients with inflammatory bowel disease was increased by approximately 40%.

In primary osteoporosis, the more common form of the disease, no other obvious associated disease state is present. Primary osteoporosis includes cases in postmenopausal women and, occasionally, cases in premenopausal women and in men. In secondary osteoporosis, an associated disease state is recognized, although the pathophysiologic link between the associated disease and the distur-

bance in bone remodeling is not well understood. Secondary osteoporosis is most frequently related to exogenous corticosteroid therapy, but even in this case we do not completely understand the precise pathophysiologic mechanisms involved. This classification of primary and secondary osteoporosis, in use since the time of Albright, has served clinicians well because it reminds them that an unrecognized disease may be present in patients with newly diagnosed osteoporosis. Myeloma is a well-known example, but there are others, such as those provided by the two papers in this issue. The simple classification of primary and secondary osteoporosis has sometimes been modified by concepts of high-turnover and low-turnover osteoporosis. Low-turnover osteoporosis provides a rationale for using specific treatments to selectively inhibit bone resorption or stimulate bone formation. However, because all currently available drugs are bone resorption inhibitors, this modification has not yet been of practical benefit in patient management.

The two types of secondary osteoporosis described by Grinspoon and colleagues and Bernstein and coworkers are seemingly disparate, but they have two obvious common characteristics. Although several potential mechanisms may contribute to bone loss in each condition (for example, lack of estrogen may affect bone loss in anorexia nervosa, and abnormalities in gut absorption may occur as a consequence of chronic inflammatory bowel diseases), both involve weight loss and low body weight. These factors are particularly relevant in anorexia nervosa. Although osteoporosis is common in young women with this disorder, lack of estrogen is not a satisfactory explanation because bone loss is more severe than that seen in other forms of hypothalamic amenorrhea (4). In addition, rates of bone formation increase when nutritional intake improves, independent of estrogen deficiency (5, 6). As Grinspoon and colleagues point out, body weight is a persistent predictor of bone loss across different skeletal sites in patients with anorexia nervosa and is certainly more predictive than duration of estrogen exposure. The authors note that previous or current estrogen use did not seem to affect bone mineral density at any skeletal site. This suggests that other factors, such as body weight, were more important in the causation of osteoporosis.

The findings reported by Grinspoon and colleagues are particularly relevant because of renewed interest in the molecular mechanisms responsible for linking body weight with bone mass. It has long been known that body weight and bone mass are associated. Obesity is a negative risk factor for osteoporosis, and osteoporosis is one of the few conditions in which excess body weight is protective (7, 8). In contrast, primary osteoporosis is most common in thin, slightly built white women (9) and occurs often in patients with chronic diseases accompanied by low body weight, such as anorexia nervosa and chronic inflammatory bowel disease.

The recent work of Ducy and colleagues (10) suggests that a specific molecular mechanism may link bone mass with body weight. These findings propose a special role for the polypeptide hormone leptin, which is particularly intriguing because leptin is secreted by adipocytes for control of body weight. The authors studied the relationship between body weight and bone mass by using two murine models of obesity in leptin-deficient *ob/ob* mice and leptin receptor-deficient *db/db* mice. Both types of mutant mice have increased bone formation rates and high bone mass. Although the authors reported no evidence of leptin receptors in osteoblasts, they found that intracerebroventricular infusions of leptin induced bone loss in wild-type mice and reversed the high bone mass phenotype in leptin-deficient *ob/ob* mice. Therefore, they proposed that leptin modulates bone mass indirectly by a central effect and linked leptin deficiency to high bone mass. The authors concluded that their findings may provide a molecular explanation for the relationship between body weight and osteoporosis, specifically the protective effect of obesity on bone mass in humans. Obese patients have impaired leptin signaling, similar to the impaired insulin sensitivity seen in obese patients with type 2 diabetes mellitus.

There are other intriguing relationships between adipose tissue and bone formation. For example, an established inverse relationship exists between adipogenesis and osteogenesis in the bone marrow. Therefore, in conditions associated with impaired osteogenesis, such as aging and estrogen withdrawal, enhanced adipocyte generation is seen in the bone marrow cavity (11, 12). (To my knowledge, little is known about this relationship in the forms of secondary osteoporosis described by Grinspoon and Bernstein and their coworkers.) Although the precise mechanisms responsible for this inverse relationship are unknown, it is clear that adipocytes and osteoblasts are derived from the

same stem cell. Progression along these separate cell lineages may be related to bone morphogenetic protein (BMP) receptor expression and responsiveness. Therefore, BMP induces osteoblast differentiation through the BMP-IB receptor pathway and adipocyte differentiation through the BMP-IA receptor pathway (13). Whether these differences in responsiveness of stromal cell lineages to BMPs can be manipulated for therapeutic benefit remains to be demonstrated. It is also unclear whether leptin influences accumulation of adipose tissue in the bone marrow.

What can the interested clinician conclude from all of this information? Unfortunately, at this time, a new clinical classification for osteoporosis has little to offer compared with existing unsatisfactory ones. We will not understand the pathophysiology of disordered bone remodeling until we better understand the molecular mechanisms responsible for normal remodeling. This will require more detailed clinical observations on secondary forms of osteoporosis (such as those described by Grinspoon and Bernstein and their colleagues), in parallel with studies on molecular pathophysiology performed in live animals (such as that conducted by Ducy and colleagues [10]), in which loss or gain of function of specific genes can be manipulated. Current genetic techniques are increasing our understanding of bone biology enormously (14), and better and more specific treatment approaches are on the horizon. I am hopeful that we will soon be able to determine precise pathophysiologic mechanisms in individual patients, use laboratory techniques to pinpoint the cells responsible for the dysregulation of bone remodeling, and reverse the process by selecting specific drugs to alter the activity of these cells. Until this is possible, the current classifications of primary and secondary osteoporosis will continue to be used.

Gregory R. Mundy, MD

University of Texas Health Science Center
San Antonio, TX 78284-7877

Requests for Single Reprints: Gregory R. Mundy, MD, Endocrinology and Metabolism, University of Texas Health Science Center, 7703 Floyd Curl Drive, San Antonio, TX 78284-7877.

Ann Intern Med. 2000;133:828-830.

References

1. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev.* 1999;20:345-57.

2. Grinspoon S, Thomas E, Pitts S, Gross E, Mickley D, Miller K, et al. Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa. *Ann Intern Med.* 2000;133:790-4.
3. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2000;133:795-9.
4. Grinspoon S, Miller K, Coyle C, Krempin J, Armstrong C, Pitts S, et al. Severity of osteopenia in estrogen-deficient women with anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2049-55.
5. Hotta M, Fukuda I, Sato K, Hizuka N, Shibasaki T, Takano K. The relationship between bone turnover and body weight, serum insulin-like growth factor (IGF) I, and serum IGF-binding protein levels in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:200-6.
6. Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky LL, Herzog DB, Klibanski A. The effects of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4489-96.
7. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res.* 1993;8:567-73.
8. Tremolieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:683-6.
9. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD, et al. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1622-7.
10. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, et al. Lepin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell.* 2000;100:197-207.
11. Martin RB, Chow BD, Lucas PA. Bone marrow fat content in relation to bone remodeling and serum chemistry in intact and ovariectomized dogs. *Calcif Tissue Int.* 1990;46:189-94.
12. Meunier P, Aaron J, Edouard C, Vignon G. Osteoporosis and the replacement of cell populations of the marrow by adipose tissue. A quantitative study of 84 iliac bone biopsies. *Clin Orthop.* 1971;80:147-54.
13. Chen D, Ji X, Harris MA, Feng JQ, Karsenty G, Celeste AJ, et al. Differential roles for bone morphogenetic protein (BMP) receptor type IB and IA in differentiation and specification of mesenchymal precursor cells to osteoblast and adipocyte lineages. *J Cell Biol.* 1998;142:295-305.
14. Karsenty G. The genetic transformation of bone biology. *Genes Dev.* 1999;13:3037-51.

© 2000 American College of Physicians-American Society of Internal Medicine

A dying man needs to die, as a sleepy man needs to sleep, and there comes a time when it is wrong, as well as useless, to resist.

Stewart Alsop
Stay of Execution: A Sort of Memoir
Philadelphia: JB Lippincott; 1973

Submitted by:
Sundaram V. Ramanan, MD
St. Francis Hospital and Medical Center
Hartford, CT 06105-1299

Submissions from readers are welcomed. If the quotation is published, the sender's name will be acknowledged. Please include a complete citation (along with page number on which the quotation was found), as done for any reference.—*The Editor*

"I would have everie man write what he knowes and no more."—Montaigne

BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA

Volume 85, Number 5, November 2000

Editorial

Postoperative nausea and vomiting—time for balanced antiemesis?

The last decade has seen considerable advances in the management and prevention of complications occurring after anaesthesia and surgery, especially of acute pain. Can the same be said for postoperative nausea and vomiting (PONV)? There is no doubt that a vast amount of research has been published in this area and new classes of antiemetics have been introduced. However, although data are not available to compare precisely the present incidence of PONV with that 10–15 yr ago, there is a general impression that there has been little progress.¹

The 1990s was the decade of the 5-HT₃ receptor antagonist. Their effectiveness in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting was very impressive² and this begot great expectations with respect to potential efficacy for PONV. Ondansetron, and to a lesser extent other 5-HT₃ antagonists, have now been evaluated extensively. Although they are very effective compared with placebo and have relatively favourable side-effect profiles, their absolute efficacy is disappointing. For example, in a systematic review of ondansetron for the prevention of PONV, the best numbers-needed-to-treat for the prevention of PONV was 5–6.³ Most consider droperidol as an effective antiemetic but it is associated with side-effects such as agitation, sedation and extrapyramidal reactions.⁴ Its efficacy has been compared with ondansetron by several investigators and a recent meta-analysis suggested a similar efficacy for droperidol and ondansetron, although ondansetron may be superior in children.⁵ This study also confirmed the conclusions of others^{1,6} that metoclopramide is relatively ineffective for the prevention of PONV.

Antagonists at the NK₁ receptor represent another new class of antiemetics. Emetic inputs converge in the brainstem in areas where the NK₁ receptor is in abundance and animal studies indicate that NK₁ receptor antagonists have a wide spectrum of antiemetic activity.^{7,8} There are some data suggesting efficacy in humans after chemotherapy⁹ but there is a paucity of published information with respect to prevention of PONV. However, in a study investigating the treatment of patients with established PONV, 44% required rescue antiemesis during a 6-h period after administration of an NK₁ antagonist (GR205171)

compared with 67% after placebo.¹⁰ These early data suggest that NK₁ antagonists have antiemetic properties and may be useful agents but it seems unlikely that they will be the final solution for PONV.

Dexamethasone has now emerged as potentially useful prophylaxis for PONV. Its efficacy is comparable with other antiemetics but it may be more effective in the prevention of late PONV with a numbers-needed-to-treat of 4.3.¹¹ Cannabinoids have antiemetic properties¹² and these drugs may be available for medical use in the future. We can only speculate at present as to the effect of cannabis or any of its constituents on PONV. However, there was no difference between the effect of nabilone and metoclopramide in patients after hysterectomy.¹³

Non-pharmacological methods can be effective. Traditional and laser stimulation acupuncture^{14,15} and acupressure¹⁶ have been shown to be more effective than placebo. Their efficacy is comparable with, but no better than, available antiemetics. Of great interest is the recent work of Greif and colleagues who showed that, after colonic resection, supplemental oxygen therapy reduced the incidence of PONV significantly.¹⁷

Clearly, many treatments are available for PONV but none can be described as a panacea. Combination drug therapy may be the answer. Amongst the first groups to demonstrate that a combination of antiemetics can be more effective than single drug therapy alone were those of McKenzie and colleagues¹⁸ and Pueyo and co-workers.¹⁹ For example, the latter showed that, after major gynaecological surgery, the incidence of a complete response to treatment (defined as no PONV in the first 48 h after surgery) in patients receiving placebo, droperidol 2.5 mg at induction of anaesthesia and droperidol 1.25 mg 12 h later, ondansetron 4 mg at induction of anaesthesia or a combination of droperidol and ondansetron at the same doses and time intervals was 28, 60, 56 and 92%, respectively. Only 8% of patients experiencing any degree of PONV during the first 48 h after major gynaecological surgery is very impressive indeed. Others have confirmed this phenomenon^{11,20} but it is not a consistent finding. For example, a combination of ondansetron and droperidol was not superior

to droperidol alone for the prevention of PONV in children undergoing strabismus surgery²¹ or in adults after major gynaecological surgery.²²

Clearly more work is required in this area and the article by Ahmed and colleagues investigating the efficacy of a combination of ondansetron and cyclizine published in this issue of the *British Journal of Anaesthesia* is a useful addition to the literature.²³ In a randomized, double-blind trial of 139 females undergoing day-case gynaecological laparoscopic surgery, patients were given at induction of anaesthesia either ondansetron 4 mg, ondansetron 4 mg and cyclizine 50 mg or saline. Compared with the ondansetron only group, there was a significantly decreased incidence of vomiting (11/59 vs 2/60, $P=0.01$) and need for rescue antiemetic (29/59 vs 2/60, $P=0.03$) in the combination group before discharge. There was also a significant decrease in the incidence and severity of nausea. The study would have been more elegant if a cyclizine only group had been included but the data are striking and add further weight to the suggestion that combination therapy may be the way

103
104
— forward.
— We need considerably more data in this area but it seems likely that combination therapy may offer improved efficacy for the prevention, or even treatment, of PONV. Antiemetics may act at the dopamine (D_2), cholinergic, histamine (H_1), 5-HT₃ and NK₁ receptors and, when deciding upon a combination, it is logical to choose drugs acting at different receptors. The precise site of action of dexamethasone is, as yet, unclear.

Perhaps an analogy can be made between the present status of antiemetic therapy and that of postoperative pain relief approximately 10 yrs ago. At that time, we realized that the perfect analgesic was not likely to be forthcoming. We accepted the concept of inhibiting opioid receptors (opioid analgesics), cyclo-oxygenase (non-steroidal anti-inflammatory drugs) and neuronal sodium channels (local anaesthetics) with standard drugs in order to provide effective analgesia with an acceptable incidence of side-effects, i.e. balanced analgesia. The most effective combinations of antiemetics and their doses have yet to be elucidated but perhaps we should begin to embrace the

124 — concept of balanced antiemesis.

Anne M. Heffernan
David J. Rowbotham
Department of Anaesthesia
University of Leicester
Leicester Royal Infirmary
Leicester LE1 5WW
UK

References

- 1 Scholz J, Steinfach M, Tonner PH. Postoperative nausea and vomiting. *Curr Opin Anaesth* 1999; **12**: 657-61
- 2 Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting—a

comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs* 1998; **55**: 173-89

- 3 Tramer MR, Reynolds DM, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 1997; **87**: 1277-89
- 4 Rowbotham DJ. Current management of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; **69**: 465-595
- 5 Domino KB, Anderson EA, Polissar NL, Posner KL. Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol, and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis. *Anesth Analg* 1999; **88**: 1370-9
- 6 Henzi I, Walder B, Tramer MR. Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *Br J Anaesth* 1999; **83**: 761-71
- 7 Andrews PLR. Towards an understanding of the mechanisms of PONV. In Strunin L, Rowbotham DJ, Miles A, eds. *UK Advances in Clinical Practice 1999. The Effective Management of Post-Operative Nausea and Vomiting*. London: Aesculapius Medical Press, 1999; 13-30
- 8 Fukuda H, Nakamura E, Koga T, Furukawa N, Shiroshita Y. The site of the anti-emetic action of tachykinin NK₁ receptor antagonists may exist in the medullary area adjacent to the semicompact part of the nucleus ambiguus. *Brain Res* 1999; **818**: 439-49
- 9 Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, Kris MG, Hesketh PJ, Khojasteh A, Kindler H, Grote TH, Pendergrass K, Grundberg SM, Carides AD, Gertz BJ. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1 receptor antagonist. *N Eng J Med* 1999; **340**: 190-5
- 10 Diemunsch P, Schoeffler P, Bryssine B, Cheli-Muller LE, Lees J, McQuade BA, Spraggs CF. Antiemetic activity of the NK₁ receptor antagonist GR205171 in the treatment of established postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 1999; **82**: 274-6
- 11 Henzi I, Walder B, Tramer MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; **90**: 186-94
- 12 Hirst RA, Lambert DG, Notcutt WG. Pharmacology and potential therapeutic uses of cannabis. *Br J Anaesth* 1998; **81**: 77-84
- 13 Lewis IH, Campbell DN, Barrowcliffe MP. Effect of nabilone on nausea and vomiting after total abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 1994; **73**: 244-6
- 14 Schlager A, Offer T, Baldissera I. Laser stimulation of acupuncture point P6 reduces postoperative vomiting in children undergoing strabismus surgery. *Br J Anaesth* 1998; **81**: 529-32
- 15 Vickers AJ. Can acupuncture have specific effects on health? A systematic review of acupuncture antiemetic trials. *J R Soc Med* 1996; **89**: 303-11
- 16 Harmon D, Gardiner J, Harrison R, Kelly A. Acupressure and the prevention of nausea and vomiting after laparoscopy. *Br J Anaesth* 1999; **82**: 387-90
- 17 Greif R, Lacity S, Rapf B, Hicke RS, Sessler DI. Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1999; **91**: 1246-52
- 18 McKenzie R, Tantisira B, Karambelkar DJ, Riley TJ, Abdelhady H. Comparison of ondansetron with ondansetron plus dexamethasone in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1994; **79**: 961-4

- 19 Pueyo FJ, Carrascosa F, Lopez L, Iribarren MJ, Garcia-Pedrajas F, Saez. Combination of ondansetron and droperidol in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1996; **83**: 117-22
- 20 Riley TJ, McKenzie R, Tancisira BR, Hamilton DL. Droperidol-ondansetron combination versus droperidol alone for postoperative control of emesis after total abdominal hysterectomy. *J Clin Anesth* 1998; **10**: 6-12
- 21 Klockgether-Radke A, Neumann S, Neumann P, Braun U, Muhlendyck H. Ondansetron, droperidol and their combination for the prevention of post-operative vomiting in children. *Eur J Anaesth* 1997; **14**: 362-7
- 22 Bugedo G, Gonzalez J, Asenjo C, De la Cuadra JC, Gajardo A, Castillo L, Munoz H, Dagnino J. Ondansetron and droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1999; **83**: 813-4
- 23 Ahmed AB, Hobbs GJ, Curran JP. Randomised, placebo-controlled trial of combination antiemetic prophylaxis for day-case gynaecological laparoscopic surgery. *Br J Anaesth* 2000; **85**: 678-82

Anexo 2

I Introduction

MOVE 1 (1) The increasing interest in high-angle-of-attack aerodynamics has heightened the need for computational tools suitable to predict the flowfield and the aerodynamic coefficients in this regime. (2) Of particular interest and complexity are the symmetric and the asymmetric separated vortex flows which develop about slender bodies as the angle of attack is increased. (3) The viscous influence on the separation lines and the unknown three-dimensional (3D) shape of the vortex wake are some of the main flow features that must be modeled in the construction of a computational method to properly treat this problem. STEP 1

(4) Among the many potential flow methods developed in attempting to solve body vortex flows are early two dimensional (2D) multivortex methods, ²⁻⁴ 2D time-stepping vortex models that include boundary-layer considerations, ⁵⁻⁸ and a quasi-3D potential flow method⁹ that uses source and vortex elements. (5) Linear, unseparated potential flow models as well as purely viscous models, are not mentioned here. (6) A survey of the various methods may also be found in Ref. 10. (7) The potential flow methods are of special interest because of their ability to treat 3D body shapes and their separated vortex flows using a simple and relatively inexpensive model. (8) However, the previously mentioned methods suffer from some limitations mainly concerning the treatment of the vortex wake formation and its interaction with the body. (9) The first group of methods ²⁻⁴ cannot treat 3D flows and is limited to very slender bodies. (10) The second group of computational methods⁵⁻⁸ is time consuming and therefore expensive, and its separation prediction is not sufficiently accurate. (11) Both the methods in this group and the method in Ref. 9 suffer from the dependency on too many semiempirical inputs and assumptions concerning the vortex wake and its separation. (12) The steady, 3D nonlinear vortex-lattice method,¹¹⁻¹² upon which the present method is based, eliminates many of these limitations by introducing a more consistent model, but it can treat only symmetrical flow cases. (13) The present work extends the use of the last model to asymmetric, body-vortex flow cases, thus increasing the range of flow problems that can be investigated. (14) In addition, an effort is made to improve the numerical procedure to accelerate the convergence of the iterative solution and to get a better rollup of the vortex lines representing the wake. STEP 2

MOVE 2

MOVE 3

STEP 3

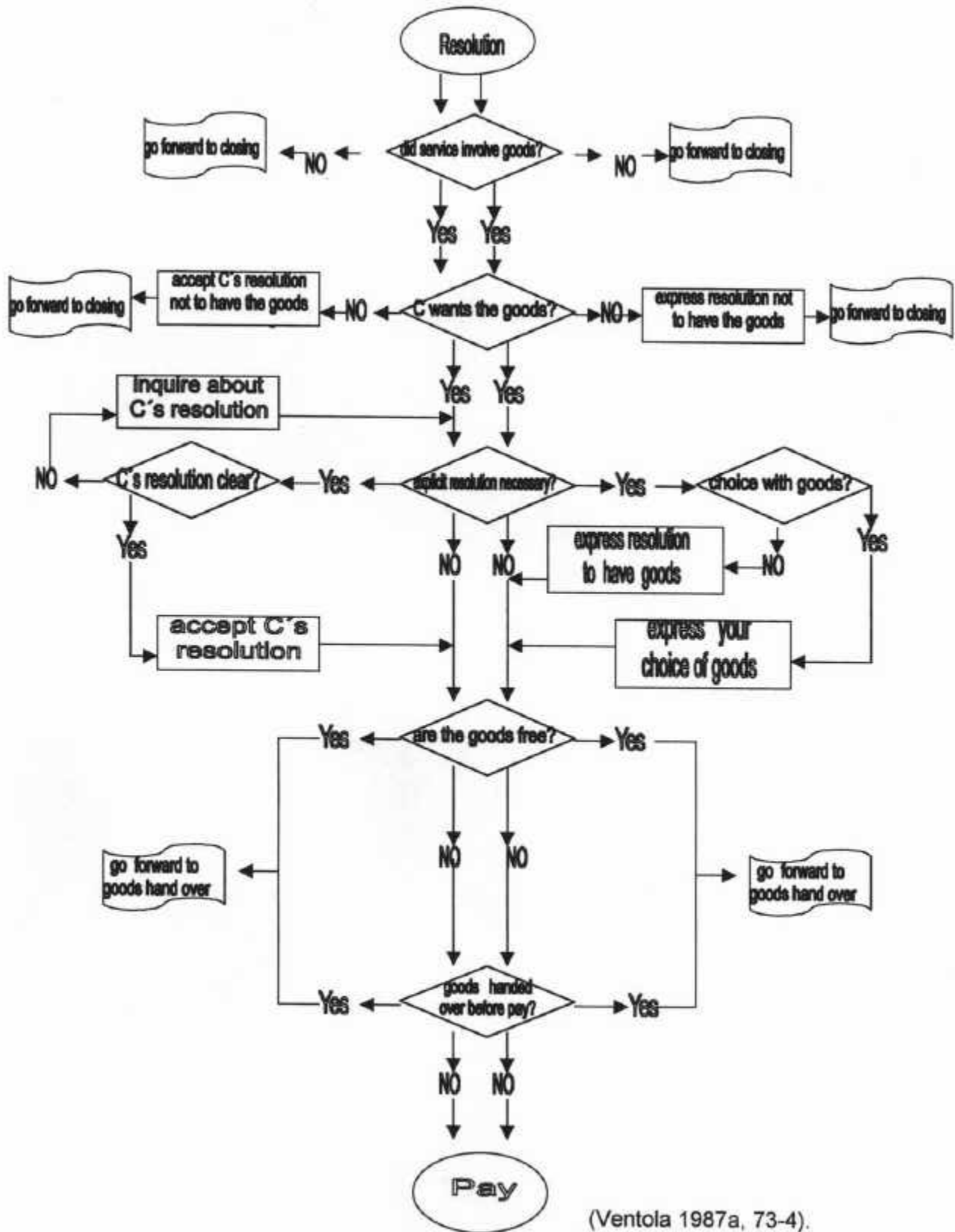
STEP 1B

STEP 1B

(D. Almosino. 1985. High Angle-of-Attack Calculations of the Subsonic Vortex Flow in Slender Bodies *AIAA Journal* 23 (8): 1150-6)

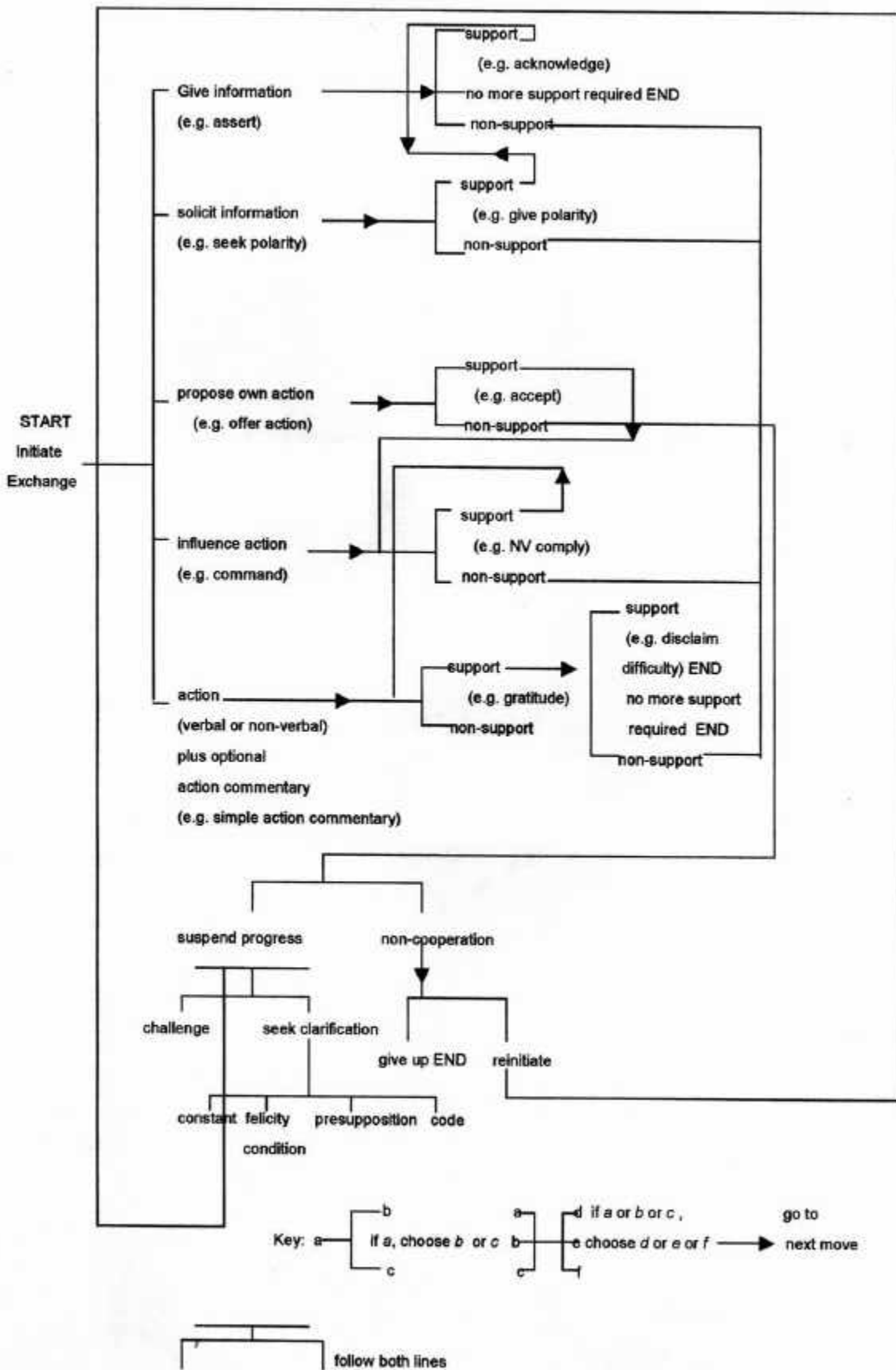
Swales (1990, 143)

Anexo 3



(Ventola 1987a, 73-4).

Anexo 4



Notes: 1. Below each of the main class of "move" we give an example of a typical act that may occur as its head.

2. There is one START point and there are four possible END points for any exchange.

A systemic flowchart for moves in exchanges (Fawcett et al. 1988, 125)

Anexo 5

Acid Rain and Pollen Germination in Corn

Frank S. Wertheim & Lyle E. Craker

INTRODUCTION

Seed formation in corn, *Zea mays* L., and most other higher plants requires the germination and growth of a pollen tube on the stigma surface until the tube penetrates the stigmatic tissue and continues growth inside the style to the egg nucleus. Any environmental stress that prevents or alters the close physical and/or chemical association between pollen and stigma, necessary for the germination of pollen grains and elongation of pollen tubes, could disrupt the reproductive process, reducing seed production and perhaps modifying the genetic constitution of the plant population as genes in non-germination pollen are lost.

Acid rain, an environmental phenomenon that exposes the reproductive parts of plants to acidity and various associated rain contaminants in higher concentrations than those present in non-acid rain, has been demonstrated to reduce pollen germination in corn (Waldron *et al.*, 1985; Wertheim & Craker, 1987) and other plants (Sidhu, 1983; Cox, 1984). The reasons for reduced pollen germination are, however, unknown.

The objectives of this study were to investigate the contribution of the sulphate ion, the effect of acidity, and the effects of duration and timing of acid rain episodes on the reduction in pollen germination observed on corn silks exposed to simulated acid rain.

BI

PR

IG

PS

Reprinted from *Environmental Pollution*, Vol 48, Frank S. Wertheim and Lyle E. Craker, "Acid rain and pollen germination in corn," pp. 165-172, Copyright 1987, with permission from Elsevier Science Ltd, The Boulevard, Langford Lane, Kidlington OX5 1GB, UK.

Paltridge (1997, 118)