



ACADEMIA
NACIONAL DE
MEDICINA

COMITÉ DE
EVALUACIÓN
CLÍNICA
TERAPÉUTICA

Coordinador:
Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García
Jorge Alberto Castañón González
Luciano Domínguez Soto
Emilio García Procel
Julio Granados Arriola
Gerardo Guinto Balanzar
Gerardo Heinze Martín
Mariano Hernández Goribar
Enrique Hong Chong
Carlos Ibarra Pérez
Carlos Lavallo Montalvo
Alberto Lifshitz Guinzberg
Armando Mansilla Olivares
Roberto Medina Santillán
Nahum Méndez Sánchez
Manuel Morales Polanco
Jorge Moreno Aranda
Adalberto Mosqueda Taylor
Ricardo Plancarte Sánchez
Ma. Eugenia Ponce de León
Miguel Ángel Rodríguez Weber
Juan José Luis Sienna Monge
Manuel Sigfrido Rangel
Manuel Torres Zamora
Juan Urrusti Sanz
Juan Verdejo Paris

Boletín de Información Clínica Terapéutica®

VOL. XVII, NÚMERO 6 NOVIEMBRE - DICIEMBRE 2008

Contenido

Apnea obstructiva del sueño e Hipertensión Arterial.....	1
Herpes Zoster.....	3
El mecanismo fisiopatogénico y las bases terapéuticas de las espondiloartropatías.....	4
Sobrecarga de Hierro (Hemocromatosis).....	6

Apnea obstructiva del sueño e Hipertensión Arterial

Fisiopatología de la apnea del sueño.

En el adulto de edad media, la prevalencia estimada del síndrome de apnea obstructiva del sueño (definido como más de 15 apneas o hipopneas por hora más síntomas de hipersomnia en el día) es de 4% para las mujeres y 9% para los hombres.

Aunque la hipersomnia es predominantemente un síntoma, los accidentes de tráfico frecuentes, el deterioro de la función cognitiva y una incidencia incrementada de trastornos psiquiátricos también se asocia a esta enfermedad cuya manifestación más ostensible es la de ronquido importante.

El síndrome de apnea obstructiva del sueño se ha asociado con una morbilidad cardiovascular incrementada en el largo plazo, que va desde la hipertensión arterial tanto sistémica como pulmonar, infarto de miocardio, accidente vascular cerebral y también con otros trastornos metabólicos como son la intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, dada su asociación frecuente con sobrepeso y obesidad.

Fisiología de la obstrucción de la vía aérea e hipoxia.

El principio del sueño se asocia con un descenso de los estímulos neurales hacia los músculos respiratorios y también hacia aquellos que mantienen rígida y permeable la vía aérea superior.

La pérdida del tono muscular puede causar colapso de la vía aérea y un incremento de la resistencia transpulmonar. En aquellos individuos con alteraciones anatómicas (por ejemplo depósito de grasa perifaríngea, agrandamiento de paladar blando, macroglosia o deformidades craneo faciales) la pérdida del tono muscular inducida por el sueño predispone al colapso o oclusión total de la vía aérea superior causando apnea.

Tanto la apnea como la hipopnea (episodio de obstrucción parcial de la vía aérea superior) producen hipoxemia transitoria, hipercapnia, acidosis respiratoria y, en la mayoría de los casos, despertar, que puede ser incompleto y pasar inadvertido para el paciente. Cada uno de estos episodios se acompaña de un aumento marcado de

estimulación del sistema nervioso autónomo y de la presión arterial. Los individuos con síntomas de apnea obstructiva pueden sufrir cientos de estos episodios durante el transcurso de una sola noche y este hecho motiva la hipersomnia diurna en estos casos. En estos pacientes, lo mismo que en otros individuos con trastornos del sueño menos importantes, el descenso nocturno habitual que debe tener la presión arterial puede estar disminuido o incluso ausente (pacientes conocidos como “non-dippers”).

Mecanismos relacionados entre el síndrome de apnea obstructiva e hipertensión arterial.

Sistema nervioso simpático: la actividad incrementada del sistema nervioso simpático es uno de los componentes principales de la hipertensión arterial asociada al síndrome de apnea obstructiva. La actividad simpática aumentada es evidente, no solo durante el sueño sino también en el estado de despierto aún cuando la respiración se encuentre totalmente estable. Un modelo en ratas que produce hipoxia intermitente durante el sueño causa hipertensión persistente durante el día en un lapso tan corto de cuatro semanas, pero solamente cuando el sistema nervioso autónomo se encuentra intacto.

Las alteraciones de los receptores periféricos y centrales del sistema nervioso que intervienen en la regulación del sistema simpático contribuyen también a mantener las cifras elevadas de presión arterial durante el día en este modelo experimental a través de un mecanismo denominado tolerancia de receptores.

Sistema renina angiotensina aldosterona: el sistema renina angiotensina aldosterona contribuye de manera importante a la hipertensión en ratas expuestas a hipoxia intermitente.

En este modelo experimental, la denervación renal, el bloqueo de los receptores de angiotensina 2 y la supresión del sistema renina angiotensina aldosterona por una dieta alta en sal, previenen el incremento de las cifras de presión arterial durante el día.

En pacientes con síndrome de apnea se han encontrado cifras altas en sangre tanto de angiotensina 2 como de aldosterona y es primordialmente el acúmulo de ésta última la que contribuye a crear un estado de hipertensión resistente en éste grupo de pacientes.

Disfunción vascular: la exposición a hipoxia intermitente interfiere con la función endotelial. En ratas expuestas a hipoxia y en pacientes con síndrome de apnea obstructiva se encuentran niveles altos de endotelina -1 en plasma así como un descenso en las cifras de óxido nítrico.

La vasodilatación dependiente del endotelio se encuentra alterada en los animales expuestos a hipoxia crónica intermitente lo mismo que en pacientes con síndrome de apnea obstructiva.

Junto con esto se ha encontrado en pacientes que tienen

síndrome de apnea obstructiva cifras elevadas en sangre de marcadores de inflamación, de productos de radicales superóxido, así como de 8 isoprostano, como evidencia del deterioro de la función endotelial normal.

Remodelados vascular: las alteraciones de la respiración pueden alterar la estructura arterial y biomecánica. Se ha observado en estos pacientes un incremento en el espesor íntima-media carotídeo así como un aumento en la rigidez arterial.

Los mecanismos que intervienen en este remodelado vascular incluyen a la estimulación por hipoxia de factores mitogénicos, como son el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, la endotelina uno y el factor de crecimiento vascular derivado del endotelio; el balance alterado entre las metaloproteinasas de la matriz extracelular y sus inhibidores, como consecuencia, de inflamación crónica, así como la estimulación del sistema renina angiotensina vascular local y los efectos tróficos consecuencia de la estimulación crónica consecuencia del sistema nervioso autónomo conforman, todos ellos, el ambiente en el cual las estructuras vasculares se van modificando para favorecer el aumento de resistencias periféricas que se encuentran en la hipertensión arterial.

Resumen:

La mayoría de las investigaciones clínicas que relacionan los trastornos respiratorios del sueño y la elevación de las cifras de presión arterial se han enfocado a la alta prevalencia de hipertensión a largo plazo (más del 50%) en aquellos individuos con síndrome de apnea obstructiva. Aunque algunas de las elevaciones de la presión arterial pueden ser atribuidas a la obesidad que se encuentra en éste grupo de paciente, existen líneas de investigación que sugieren que la relación entre el síndrome de apnea obstructiva del sueño y la hipertensión es importante y directa.

Una primera evidencia es que las cifras de presión en algunos individuos con apnea obstructiva del sueño se reduce al tratar las alteraciones del tipo respiratorio. Segundo, la hipertensión diurna persistente se ha podido producir por oclusiones traqueales frecuentes durante el sueño nocturno en modelos caninos y murinos.

En experimentos paralelos, la fragmentación del sueño mediante estímulos acústicos no puede causar elevaciones de la presión arterial durante el día, lo que sugiere que son las consecuencias químicas y mecánicas lo que contribuye primordialmente al efecto hipertensivo de estos procedimientos.

En un país en donde el sobrepeso y la obesidad representan ya un problema de salud pública, el reconocimiento y tratamiento de enfermedades colaterales, como el síndrome de apnea obstructiva, puede representar otra forma de prevenir el desarrollo de enfermedades cardiovasculares crónicas como la hipertensión arterial.

Herpes Zoster

El virus de varicela-zoster es responsable de dos cuadros clínicos distintos, que son la varicela y el herpes zoster. Ambos se caracterizan por presentar un exantema vesicular, aunque en la varicela es característicamente diseminado, empieza por máculas que evolucionan a pápulas, vesículas y costras, cursando con brotes simultáneos, por lo que es posible observar las lesiones en distintos estados de evolución.

El herpes zoster (HZ), en cambio, se caracteriza por lesiones vesiculosas que afectan el área de un dermatoma y característicamente produce un dolor muy intenso en el área de dicho dermatoma, que es causado por la neuritis que le acompaña.

En México se calcula que más del 95% de la población adulta tiene anticuerpos contra el virus de la varicela-zoster. En EUA la incidencia anual de HZ es de aproximadamente 1.5-3 casos/1000 personas, lo que equivale a 1 millón aproximado de casos anuales.

Existe una relación directa entre la frecuencia de la enfermedad y la edad. Esto probablemente se debe a la disminución de la inmunidad celular, indispensable para el mantenimiento del estado de la latencia del virus.

Esta misma razón, explica el aumento de la infección en pacientes con alteración de la inmunidad, incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia humana, las neoplasias hematológicas, como el linfoma de Hodgkin, los pacientes sometidos a trasplantes de órganos y otros trastornos del sistema inmune.

Después de la infección primaria por el virus de la varicela-zoster, que puede acompañarse o no del exantema característico, el virus asciende a través de las vías sensitivas de la piel hacia el ganglio en la raíz de los nervios dorsales, donde permanece en estado de latencia; la activación ocurre cuando disminuye la inmunidad celular, produciendo la característica neuritis y el exantema en el área del dermatoma afectado. Por lo tanto, el HZ es siempre una reactivación del virus de la varicela y la exposición a un paciente con herpes puede, en individuos susceptibles, producir varicela y no herpes.

Manifestaciones clínicas.

El herpes zoster característicamente tiene 3 fases: los pródromos, que se caracterizan por alteraciones de la sensibilidad con parestesias, incluyendo ardor, sensación de adormecimiento o dolor en la dermatoma afectada, que duran entre 48-72 hrs.; seguido por la aparición del exantema vesicular, que evoluciona a pústulas y cicatriza en 2-4 semanas. La neuritis coincide con la aparición del exantema y su frecuencia correlaciona con la edad.

Diagnóstico

El diagnóstico, casi siempre clínico, se basa en la triada característica de pródromos, exantema y dolor neuropático.

En caso de duda puede efectuarse el raspado de las lesiones, para observar las características células gigantes multinucleadas con el método de Tzanc; la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es un método mucho más sensible y específico. El cultivo sigue siendo el estándar de oro, sin embargo es costoso y toma mucho tiempo.

Otros métodos de diagnóstico, como la medición de anticuerpos contra el virus, se utilizan generalmente en estudios epidemiológicos; la comparación de títulos durante el HZ y el estado de convalecencia permite demostrar la reactivación del virus.

Complicaciones

HZ puede asociarse con diversos tipos de complicaciones, incluyendo la sobre infección con bacterias de la piel como *Staphylococcus spp.* La afección del nervio trigémino se asocia con queratitis, iritis y en ocasiones retinitis.

La diseminación del HZ puede ocurrir en pacientes inmunocomprometidos o en aquellos que no reciben tratamiento. La mortalidad antes del tratamiento con antivirales era del 5-10%

Tratamiento

El tratamiento antiviral es la parte más importante del tratamiento del HZ, aciclovir 800 mg c/4 hrs., 5 veces al día por 7 días es la dosis recomendada. Este tratamiento disminuye la duración de los síntomas, acelera la cicatrización y reduce la neuritis aguda.

El tratamiento debe iniciarse en las primeras 72 horas de la aparición del exantema. Otros antivirales, como el famciclovir y el valaciclovir, están indicados también.

La duración de la neuritis se acorta tanto con aciclovir como con famciclovir, por lo que no parece haber diferencia en la eficacia de estos antivirales.

La combinación de esteroides con antivirales es aún motivo de controversia; en un estudio clínico, añadir esteroides se asoció con una reducción en la frecuencia de neuralgia aguda, pero no de la neuritis postherpética; la frecuencia de complicaciones asociada al uso de esteroides no es mayor en este grupo de pacientes, sin embargo, generalmente se reservan para pacientes mayores de 50 años, que son los que tienen mayor riesgo de neuritis.

Otros tratamientos incluyen el uso de antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, especialmente del grupo de las gabapentininas y los analgésicos opiáceos.

Los antidepresivos tricíclicos, como la nortriptilina y la amitriptilina, bloquean la recaptura de serotonina, lo que se asocia con un bloqueo en la percepción del dolor. Dos tercios de los pacientes tratados con estos medicamentos refieren mejoría del dolor. La nortriptilina es el agente preferido, debido principalmente a la menor frecuencia de efectos anticolinérgicos.

Los derivados de gabapentin y pregabalina se usan con gran frecuencia para reducir el dolor neuropático en estos

pacientes. Ambos han demostrado su eficacia en reducir algunos tipos de dolor, su efecto es comparable.

Los opioides son uno de los grupos de analgésicos más usados en estos pacientes, dada su potencia reducen la frecuencia del dolor. El problema se relaciona con sus efectos secundarios.

Prevención

Recientemente se ha recomendado la vacunación con el virus de varicela-zoster en personas mayores de 60 años. Los resultados del estudio de prevención del HZ demostraron que la administración de la vacuna reduce el riesgo de enfermedad en un 61.1%, de dolor en 51.3% y de neuralgia postherpética en un 66.5%.

La frecuencia de eventos adversos fue baja y la mayoría se

clasificaron como leves, siendo los más comunes, dolor en el sitio de inyección, cefalea, infecciones respiratorias y cansancio. Los centros para el control de infecciones y el Comité de Prevención y Prácticas de Vacunación, recomendó la vacunación universal para aquellos mayores de 60 años, incluyendo aquellos que hayan padecido HZ.

La razón de esta conducta depende de la observación de que la propia reactivación del HZ constituye un refuerzo en la inmunidad contra este virus, ya que raramente estos pacientes tienen más de un episodio. La vacuna funciona como un refuerzo en la inmunidad que evita la reactivación del HZ. Esta vacuna puede administrarse simultáneamente con la vacuna de la influenza sin que disminuya la efectividad de ninguna de las dos. Aún no está claro si son necesarios otros refuerzos, ni cuando deberán hacerse.

El mecanismo fisiopatogénico y las bases terapéuticas de las espondiloartropatías

Las espondiloartropatías son un grupo de enfermedades que incluyen a la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva, la artritis enteropática, la artritis psoriática, la artritis indiferenciada y el síndrome de Reiter; todas ellas comparten varias características clínicas: se presentan como oligoartritis asimétricas, afecta de manera particular las articulaciones sacroiliacas y el esqueleto axial (espondilitis), se manifiestan inicialmente como entesitis (inflamación de las vainas tendinosas) inicialmente de los pies y posteriormente generalizada y dentro de las afecciones extraarticulares resalta la inflamación de la cámara anterior de ojo (uveítis).

Dos elementos muy importantes en la fisiopatogenia de las espondiloartropatías son la asociación con el antígeno HLA-B27 y la existencia de infecciones del tracto urinario o digestivo como detonadores de este tipo de enfermedades.

Después de varias semanas aparece la inflamación de la membrana sinovial (sinovitis) en las articulaciones que sostienen el peso del cuerpo principalmente las rodillas y las sacroiliacas (iliitis), que de manera interesante no es purulenta y cuyo líquido intraarticular es de características estrictamente inflamatorias.

El diagnóstico clínico es relativamente accesible en el caso de la espondilitis psoriática, el Síndrome de Reiter por la coexistencia de la triada de inflamación uretral (uretritis), uveítis y artritis; sin embargo, puede ser difícil identificar una entidad clínica en las etapas tempranas de la artritis reactiva, sobretodo en adolescentes que se presentan como monoartritis acompañada de fiebre persistente de más de seis semanas de evolución.

En los exámenes de laboratorio se distingue la elevación de la proteína C reactiva y el aumento de la velocidad de sedimentación lobular que denota inflamación

generalizada como resultado de la hiperactividad de las células del sistema macrofágico tanto de la sangre periférica como de los macrófagos residentes en la membrana sinovial de las articulaciones afectadas.

Aunque el diagnóstico clínico y el diferencial rara vez obligan a la biopsia, los modelos experimentales de este tipo de enfermedades muestran infiltrado de linfocitos CD4+ (inflamatorios) y CD8+ (citotóxicos) que persisten durante todo el curso de la enfermedad y que denotan la persistencia de antígenos en forma de péptidos artritogénicos probablemente de origen infeccioso (recuérdese que el líquido es inflamatorio y no purulento).

La ausencia en el suero, del factor reumatoide y de péptidos citulinados confiere a este grupo de enfermedades el adjetivo de “espondiloartropatías seronegativas”.

En las etapas iniciales, cuando el diagnóstico clínico es poco claro, es útil la radiografía de las articulaciones sacroiliacas en busca de iliitis, que puede ser durante meses la única evidencia clínica especialmente en mujeres.

En el caso de la espondilitis anquilosante, coexiste con enfermedad inflamatoria intestinal que en algunos pacientes es subclínica, pero que en otros puede ser necesario el estudio endoscópico y la biopsia del tejido afectado.

En la artritis enteropática el cuadro clínico puede ser dominado por la enfermedad inflamatoria intestinal en forma de colitis ulcerosa crónica inespecífica o de enfermedad de Crohn y exhibe el papel preponderante que tiene el sistema inmune de las mucosas en el equilibrio de la flora bacteriana del tracto digestivo y en la fisiopatogenia de las espondiloartropatías.

Es interesante que en este subgrupo clínico la remisión y exacerbación de la enfermedad ocurre día después de infecciones intestinales plenamente resueltas.

Puesto que la artritis reumatoide ocurre particularmente en mujeres (en proporción de 5 a 1) y en las etapas iniciales afecta simétricamente los huesos del carpo, el diagnóstico diferencial con las espondiloartropatías es relativamente fácil, sobretodo por la característica seronegativa de este grupo de enfermedades.

Aunque en las espondiloartropatías es muy frecuente la sospecha de un agente infeccioso subyacente a la inflamación crónica, los estudios moleculares no han mostrado directamente un patógeno en particular; la lista de candidatos incluye: *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella typhimurium* y *Chlamydia spp*, entre otros.

La incapacidad de demostrar un patógeno en particular y en consecuencia de los mecanismos moleculares que llevan a la inflamación crónica, impide la prescripción de antibióticos tanto en el cuadro agudo como en la prevención de las recurrencias y las exacerbaciones.

Lo anterior, dificulta modificar substancialmente el curso natural de la enfermedad.

Los estudios epidemiológicos muestran prevalencias e incidencias particularmente elevadas (28 casos por 100,000 habitantes) y gran variabilidad geográfica, en algunos países europeos la incidencia supera a la artritis reumatoide.

La comparación de casos esporádicos con los relacionados a epidemias causadas por ciertos agentes infecciosos, *Salmonella enteritidis* por ejemplo, refuerzan la noción de agentes infecciosos como detonadores de la fisiopatogenia de las espondiloartropatías.

Cabe recalcar que la variabilidad geográfica está fuertemente influida por la variabilidad genética y la estructura de población donde ocurren las epidemias y explica la razón por la que, entre todos los individuos expuestos al agente infeccioso, sólo los individuos genéticamente susceptibles (HLA-B27+) desarrollan la enfermedad.

Lo anterior explica que las espondiloartropatías sean particularmente prevalentes en esquimales de Alaska pero prácticamente inexistentes en comunidades autóctonas del continente americano.

En México, la prevalencia de espondilitis anquilosante es especialmente alta en la vecindad de los estados de Jalisco y Michoacán, mientras que es extraordinariamente rara en la península de Yucatán, lo que correlaciona a su vez con la variación en la frecuencia génica del antígeno HLA-B27 en las regiones mencionadas y resalta así el papel de los factores genéticos en la fisiopatogenia de las espondiloartropatías.

Por otra parte, la artritis reactiva, la artritis indiferenciada y el síndrome de Reiter son a su vez relativamente frecuentes en el noroccidente de México (Sinaloa y Sonora), donde la estructura de población conjunta un tipo peculiar de mestizaje con fuerte componente de origen oriental y cuya evidencia se sustenta en la determinación de la frecuencia génica, no solo del HLA-B27, sino de todos los alelos del *locus* HLA-B.

Los estudios genéticos en esta región de México muestran

que los antígenos HLA-B5, HLA-B39 y HLA-B40 también participan en la susceptibilidad genética a desarrollar espondiloartropatías y explican la existencia de varios enfermos dentro de la misma familia nuclear; así por ejemplo, un miembro puede tener espondilitis anquilosante más uveítis, otro solo uveítis y nunca desarrollar alguna de las espondiloartropatías, mientras que otro familiar de primer grado puede desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal y posteriormente artritis reactiva.

La descendencia de este tipo de familias donde coexisten varios marcadores genéticos y varias enfermedades ha permitido determinar que la forma de herencia de la susceptibilidad es muy probablemente dominante, teniendo presente que la fisiopatogenia es multifactorial, resultante de la interacción del gen con el medioambiente. Esto explica que de no tener contacto con el agente infeccioso detonador de la enfermedad, sólo la cuarta parte de los individuos HLA-B27+ desarrollen durante toda su vida alguna de las espondiloartropatías.

Es claro que una respuesta inmune estereotipada ante un agente infeccioso peculiar ocurre en individuos genéticamente susceptibles, entender los mecanismos moleculares de esta interacción abre el camino para indicar terapéuticas que detengan e incluso reviertan el daño crónico a las articulaciones y al resto de los tejidos afectados (tendones, músculos, epitelio intestinal y estructuras oculares).

Los resultados de estas investigaciones han sido fructíferos en los últimos años pues se ha identificado que como resultado de la respuesta inmune, la producción de la linfoquina proinflamatoria: Factor de Necrosis Tumoral (TNF) esta alterada en pacientes con espondiloartropatías.

En pacientes infectados por *Chlamydia*, el TNF está disminuido como resultado de los mecanismos moleculares de evasión de este agente infeccioso; la interacción de las moléculas del sistema HLA con el agente infeccioso desencadena la síntesis de mediadores inflamatorios a partir de macrófagos tisulares que migran a la membrana sinovial y a los epitelios para restituir la síntesis de TNF y con ello la respuesta inmune contra la infección. Sin embargo, en individuos genéticamente susceptibles, una vez eliminada la infección, persiste la hiperactividad de macrófagos y de linfocitos T (proinflamatorios y citotóxicos) y con ello la síntesis persistente de TNF; de esta manera se desencadenan los mecanismos de la enfermedad y la cronicidad de la lesión.

Puesto que en esta etapa no se destaca agente infeccioso alguno, la prescripción de antibióticos no modifica el curso de la enfermedad; por otro lado, la inflamación es intensa, pero la terapia con antiinflamatorios inhibidores de la síntesis de prostaglandinas es muy modesta o definitivamente nula.

La identificación del TNF como molécula central de la inflamación de las espondiloartropatías seronegativas surgió el diseño de tres distintos anticuerpos monoclonales dirigidos a controlar la síntesis de esta molécula proinflamatoria; el primero de ellos: infliximab es una molécula quimérica (mitad murina y mitad humana)

bloquea tanto el TNF adherido a la membrana como a la forma soluble en sangre periférica, el segundo: etanercept bloquea exclusivamente al receptor soluble lo que le confiere menor riesgo de infecciones secundarias del tipo de la tuberculosis pulmonar (recordar que el TNF y el interferón gama participan en la formación del granuloma que restringe la diseminación del *Mycobacterium tuberculosis*), el tercer anticuerpo monoclonal: adalimumab, tiene un diseño totalmente humanizado que en teoría mantiene mayor tiempo de acción farmacológica pues evita la aparición de xenoanticuerpos contra la parte murina (que los otros dos tienen). Los distintos diseños y la diversidad de los mecanismos de acción permite usarlos de manera indistinta (pero no simultánea), de tal manera que cuando uno falla, puede intentarse el otro.

Los estudios clínicos controlados, en todo el mundo muestran que la terapia anti-TNF resultó en un avance substancial en la terapéutica de las espondiloartropatías seronegativas pues detienen la progresión de la enfermedad y disminuyen substancialmente las recaídas.

La aplicación de esta terapia como la de otros biológicos, requiere vigilancia en unidades de estancia corta, además de capacitación y experiencia del médico y enfermeras responsables del paciente.

La comprensión de otros pasos en la fisiopatogenia de las enfermedades inflamatorias crónicas permite el advenimiento de nuevas moléculas terapéuticas.

Sobrecarga de Hierro (Hemocromatosis)

La hemocromatosis (HC) es un trastorno heredado del metabolismo del hierro y no una enfermedad hematológica. Se debe a absorción excesiva de hierro (Fe) de la dieta (> 1.5mg/día, cifra absoluta) y como el Fe no se puede excretar en cantidad mayor a la fisiológica (~1.0 mg/día), se acumula en los tejidos en los que con el tiempo, alcanza niveles tóxicos. Por eso la HC no reconocida o tratada inadecuadamente puede causar cirrosis hepática o cáncer del hígado, arritmias, falla o infarto cardíaco, artritis, depresión, impotencia, infertilidad e hipotiroidismo entre otras condiciones.

También se acumula en el tejido cerebral en pacientes con enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson, epilepsia, esclerosis múltiple y enfermedad de Huntington), acelera su evolución y acorta la vida del enfermo.

Normalmente se consumen al día 10 mg. de Fe con la dieta y sólo se absorbe 1 mg.(10%). La mayor parte forma la hemoglobina y la mioglobina; una parte se almacena en médula ósea, brazo e hígado y diariamente se elimina sólo 1 mg. (heces, piel y vías urinarias). En total el Fe del organismo es de 50 mg/k de los cuales 15 mg. forman el depósito. En individuo con genes de la HC su absorción aumenta a 20% o más, pero la eliminación no varía (1mg/día), lo que satura el depósito y permite se acumule en tejidos que normalmente no lo recibirían.

Existen dos grandes variedades de HC. La primera, a la que dedicaremos la mayor parte de este trabajo y la secundaria, entre otras condiciones, a transfusiones de concentrado eritrocitario (cada unidad contiene ~ 200 mg. de Fe), dieta rica en Fe y bebidas alcohólicas con alto contenido del elemento (cierto tipo de cerveza y vino tinto);

paradójicamente, también puede presentarse en anemias como la sideroblástica y hemolíticas congénitas (β -talasemia, drepanocitosis).

De la HC primaria se conocen cuatro clases. El tipo I o clásica, se debe a mutaciones en el gen HFE del cromosoma (Cr) 6. Se conocen más de 20 mutaciones, pero las que con más frecuencia presentan sobrecarga de FE son la C282Y y la H63D. La persona que hereda una de ellas, tiene riesgo de sobrecarga, mayor si hereda las dos mutaciones.

Del tipo II o juvenil, el subtipo **IIa** se debe a mutación en un gen denominado **Hemojuvelin** (G320V) del Cr-1. El subtipo **IIb** relacionado con el Cr-19, causa disminución de la hepcidina, proteína de origen hepático que participa en el metabolismo del Fe limitando su absorción. Esta forma de HC se manifiesta alrededor de los 30 años de edad, pero se observa incluso en niños. El tipo III obedece a mutaciones en el receptor 2 de la transferrina (tfr-2); éste localizado en el Cr-7, modula la producción de hepcidina, la que se halla muy baja o ausente en individuos de cualquier variedad étnica.

El tipo IV es causado por mutación de la ferropotina, proteína que impulsa al hierro fuera de las células y lo lanza al flujo sanguíneo. Como es dominante, sólo se requiere un gen anormal para que aparezca la HC; ocurre generalmente en negros de origen africano.

Por último, también existe una forma denominada **HC neonatal** en la que los bebés desarrollan sobrecarga gestacional, y nacen muertos, o fallecen poco después del parto desconociéndose su causa.

Cualquiera que sea la variedad, el Fe acumulado produce metabolitos reactivos como radicales hidroxilo o

superóxido que causan división del DNA y defectos en la síntesis proteica, proliferación e integridad celular que causan fibrosis.

GENÉTICA.

El gen HFE que controla la absorción del Fe alimentario, es autonómico recesivo y se relaciona con el antígeno HLA-A₃. En la forma clásica (tipo I), la más común (70% o más pacientes con HC), el Fe se acumula lentamente y luego de 25 a 30 años se presenta algún tipo de daño orgánico.

Es frecuente en varones de 40 años de edad o más y en las mujeres se observa después de dejar de menstruar, a 20 años o más de la menopausia. El gen HFE y sus principales mutaciones (C282Y y H63D), son frecuentes en la población blanca: 1:200-500 individuos son homocigotos, 1:50 heterocigotos compuestos (una mutación C282Y y H63D) y 1:8-10, heterocigotos o portadores. Desde el descubrimiento del gen y sus mutaciones, identificarlos es una forma segura de establecer el riesgo de HC y son la señal para prevenir el acúmulo de Fe, evitar se instale la HC, o tratar de solicitar el consejo genético.

Las personas en riesgo de padecer HC son originarios de las Islas Británicas, Europa Central y del Norte, España e Italia; los hombres tienen cinco veces más posibilidad de desarrollarla que las mujeres, igual que familiares de pacientes de HC, mujeres que dejaron de menstruar, gente con familiares muertos a edad temprana de falla cardíaca, enfermedad hepática, diabetes *mellitus* II o con piel bronceada y artritis inexplicable. La HC es poco común en negros, hispanos y asiáticos.

SÍNTOMAS Y SIGNOS.

Las manifestaciones de HC son inespecíficas; en la primera aparecen alrededor de los 40 ó 50 años en hombres y mujeres, respectivamente y en la secundaria, en tiempo y circunstancias variables. Consiste en fatiga crónica (74%), impotencia (45%) y artralgias (44%), pero pueden consistir en dolor abdominal, arritmias cardíacas, amenorrea, disminución o pérdida de la libido, anomalías de la función hepática, alopecia, obscurecimiento o color grisáceo de la piel (70%), diabetes *mellitus* (48%), hipotiroidismo y trastornos neurodegenerativos. Si el diagnóstico es tardío las manifestaciones serán de cirrosis e insuficiencia hepática (13 %), cáncer hepático, arritmias, insuficiencias e infartos cardíacos. De acuerdo con lo anterior se puede establecer un diagnóstico incompleto si la atención se enfoca a una manifestación, enfermedad o combinación de las condiciones que pueden ser provocadas por la HC, si se considera sean subyacentes a la misma.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

El diagnóstico de HC puede ser difícil, ya que sus manifestaciones más tempranas aparecen frecuentemente en condiciones no relacionadas con HC y en etapas tardías, el médico puede enfocar su atención al tratamiento de

condiciones específicas, como insuficiencia hepática o cardiopatía, sin considerar en su génesis la sobrecarga de Fe.

Ya se mencionó que la mayoría de pacientes presentan manifestación al cabo de muchos años y algunos quizá nunca las tengan, pero en individuos portadores de un gen anormal, aún heterocigotos, es recomendable determinar periódicamente los niveles de Fe, en especial si la historia familiar es positiva para enfermedades o trastornos relacionados.

Estudios en familias afectadas por HC mostraron que la frecuencia de muerte por falla cardíaca en mujeres es la misma que en varones, pero ocurre 20 o más años después de cesar la menstruación, pues esta actúa, como una forma de prevención de acúmulos de Fe.

Los varones tendrían el mismo beneficio si cada mes, donaran sangre.

La HC puede detectarse mediante el estudio genético, pero se documenta fácilmente con pruebas como el Fe sérico, capacidad total de captación del Fe (CTCFe), ferritina y también hemoglobina y hematocrito. Con el Fe sérico y de la CTCFe se calcula el porcentaje de saturación de la transferrina dividiendo el Fe/CTCFe y el resultado se multiplica por 100.

La saturación normal es del 25-35%; valor mayor al 45% indican sobrecarga si se corroboran por lo menos en dos ocasiones.

La ferritina también es útil en la detección de pacientes en riesgo de desarrollo de HC; valores mayores a 200 ng/mL en mujeres premenopáusicas o de 300 en posmenopáusicas y varones pueden indicar la existencia de sobrecarga de Fe, sin olvidar también que la ferritina también aumenta en infecciones, procesos inflamatorios y hepatopatías, por lo que sus niveles son menos sensibles que la saturación de transferrina como método de escrutinio de la HC.

Los índices de Fe se determinan temprano, en ayunas, sin haber tomado suplementos de Fe o cítricos los tres días anteriores a la prueba; el porcentaje de saturación de la transferrina y la ferritina estarán elevados si el Fe tisular está aumentado.

Una interpretación segura requiere conocer los niveles normales de tales índices según edad y sexo del individuo y será necesario repetirlos si el paciente tiene una condición inflamatoria subyacente.

De acuerdo con los CDC de los EE.UU. de la NA; los individuos con HC son caracterizados erróneamente en 60% de las ocasiones y por lo común ven a 3 médicos antes de que se establezca el diagnóstico.

Lo anterior crea un problema de salud, ya que como se mencionó el trastorno es común en ciertas poblaciones, tiene morbilidad importante y su detección temprana y tratamiento oportuno ofrecen mejor calidad de vida y evitan las muertes prematuras. Así por ejemplo, si en una persona se diagnostica HC antes de la ferritina sea $\geq 1,000$

ng/mL, la posibilidad de desarrollar cirrosis es menor al 1%. El muestreo genético está disponible en los laboratorios, pero antes de realizarlo se debe informar al paciente que con los resultados, puede sufrir discriminación laboral y negación o cancelación de seguros de gastos médicos. Si el estudio genético se emplea adecuadamente es muy útil y ayuda a prevenir problemas de salud o la muerte.

¿En qué personas se debe efectuar el estudio genético?: desde luego los pacientes con sobrecarga de Fe y sus familiares en primer grado; en recién casados con antecedentes familiares de las condiciones patológicas ya citadas (cirrosis, diabetes, etc.) que planean tener familia, ya que si son portadores, pueden transmitir los genes mutados; también en parejas en las que uno de los padres tiene o tuvo HC. En el caso de padres portadores de mutaciones distintas, la prueba genética permite establecer si su hijo heredó ambas y que padecerá HC.

Cuando se sabe que un sujeto porta cualquiera de las anomalías genéticas, los índices del Fe se determinan periódicamente y cuando sea mayor de edad, podrá donar sangre regularmente con lo que contribuirá a prevenir la sobrecarga de Fe.

La biopsia hepática para diagnóstico de la HC se abandonó por ser un método invasivo y sólo se emplea para conocer el grado de fibrosis, extensión de la cirrosis o si existe cáncer hepático.

En su lugar se utilizan la resonancia magnética o el ultrasonido hepático, que pueden detectar cualitativamente un aumento del contenido de Fe.

TRATAMIENTO

La manera más fácil y segura de tratar a un paciente con HC es mediante la sangría (flebotomía), cuya frecuencia y cantidad varía con el paciente e intensidad de la sobrecarga.

Cualquiera sea el esquema escogido la idea es reducir la saturación de Fe y volver esta y la ferritina a lo normal, o inclusive a valores menores.

La sangría se efectúa en el hospital o en el consultorio, en 10 a 30 minutos, con vigilancia médica y en forma segura y cómoda para el enfermo.

Una vez alcanzados los niveles deseables de Fe el procedimiento se repite 3 a 4 veces por año. Desde 1999, por lo menos, la FDA considera que la sangre así obtenida puede formar parte de la reserva de los Bancos de Sangre.

El tratamiento oportuno de la HC evita el daño orgánico y la aparición de las condiciones patológicas multicitadas pero si ya existen algunas de ellas, las sangrías repetidas pueden disminuir los síntomas, el avance del daño en el órgano u órganos afectados y en algunos casos, revertir las anomalías.

El diagnóstico de HC obliga a evitar la ingesta de carne roja, frijoles, cereales y pastas enriquecidas con Fe, empleo de multivitamínicos con Fe, suplementos de vitamina C o jugos de cítricos con los alimentos, para limitar la absorción intestinal del Fe de la dieta.

No se debe tomar alcohol, en especial vino tinto, pues por lo menos este es rico en Fe y ambos, además de facilitarse absorción, por sí mismos pueden agravar el daño hepatocelular.

Los pacientes nos deben ingerir alimentos crudos, en especial mariscos, pues si están contaminados son peligrosos para los enfermos con HC, que tienen mayor susceptibilidad a infecciones por *Yersinia*, *Listeria* y *Vibrium vulnificus*, entre otros.

También hay medicamentos para tratar el daño orgánico en pacientes con sobrecarga de Fe secundaria a transfusiones de eritrocitos.

Tales productos sirven para los siguientes propósitos: prevenir la sobrecarga y mantener un equilibrio entre la cantidad de Fe transfundido y el excretado, desintoxicar o extraer el Fe lábil de manera continua ya ubicado en el espacio extracelular (no unido a transferían) o intracelularmente. Lo anterior de manera fácil, con eficacia y toxicidad mínima.

Entre ellos se encuentra la desferroxiamina, cuya administración es subcutánea y en infusión continua. Por su vía de aplicación la adherencia al tratamiento es muy mala.

Luego aparece la deferiprona y recientemente el desferasirox, sustancia que parece poseer el mejor efecto quelante del Fe, con la comodidad de su administración bucal.

Cualquiera que sea el medicamento empleado, la dosis debe llevar al paciente a un estado de balance en el metabolismo del hierro en función del número de transfusiones de concentrado de eritrocitos recibidas cada mes y el efecto quelante determinado en cada paciente.



Mesa Directiva 2007 - 2008

Dr. Emilio García Procel <i>Presidente</i>	Dr. Manuel H Ruíz de Chávez <i>Vicepresidente</i>
Dr. R. Antonio Marín y López <i>Secretario General</i>	Dr. Alejandro Treviño Becerra <i>Tesorero</i>
Dr. Armando Mansilla Olivares <i>Secretario Adjunto</i>	

Editor
Dr. Juan Urrusti Sanz

Diseño y Formación
Patricia Herrera Gamboa

Impresión y Difusión
Germán Herrera Plata
R.04-2007-062510263000-106

Boletín
I.C.T.
2008
Vol. XVII
No. 6