Perspectivas Investigación

Revista Oficial de IPCI (Instituto Pfizer para la Ciencia y la Investigación) Volumen 2016; 6 (1): 1-36

- Editorial

 La necesaria evolución en la educación médica
- Protocolo de atención clínica para pacientes con nefritis lúpica en el Servicio de Reumatología del Hospital México, Costa Rica
- Toxinas y el desarrollo de terapias dirigidas: La nueva generación de medicamentos
- Factores climáticos determinantes del comportamiento epidemiológico del dengue en Costa Rica
- Comentemos sobre Abraham Flexner y la reforma del modelo de educación médica de 1910





Indice

Créditos

IPCI Instituto P**fi**zer para la Ciencia y la Investigación

Comité Editorial

Dra. Ana María Valderrama Directora Médica Pfizer América Central y Caribe

Dr. Daniel Bustos Montero Gerente Médico Franquicia Cardiometabólica P**f**izer América Central y Caribe

Dr. Gastón Solano Donato Gerente Médico Franquicia Biológicos Pfizer América Central y Caribe

Editorial La necesaria evolución en la educación médica	3
Protocolo de atención clínica para pacientes con nefritis lúpica en el Servicio de Reumatología del Hospital México, Costa Rica	5
Toxinas y el desarrollo de terapias dirigidas: La nueva generación de medicamentos	13
Factores climáticos determinantes del comportamiento epidemiológico del dengue en Costa Rica	2
Comentemos sobre Abraham Flexner y la reforma del modelo de educación médica de 1910	3



Notas Editoriales

Esta publicación puede ser reproducida en todo o en parte , siempre y cuando se cite la fuente como (perspectivas en investigación Volumen 2016; 6 (1): 1-36 Esta es una publicación privada, dirigida exclusivamente al destinatario. Los lectores deberán evaluar por cuenta y riesgo propio la conveniencia o inconveniencia del uso de esta información para la toma de decisiones. Las opiniones expuestas en los artículos o comentarios de esta publicación son de exclusiva responsabilidad de sus autores. La redacción se reserva el derecho de editar artículos.

Editorial La necesaria evolución en la educación médica

Autor: Baudrit-Gonzalez Monique, MD1
Afiliación: 1. Gerente Médico Franquicia

Anti-Infecciosos Pfizer América

Central y Caribe

Correspondencia: Edificio Meridiano, Piso 7, Escazú,San José, Costa Rica

Email: monique.baudrit@pfizer.com

Conflicto de interés: Ninguno

La educación es una actividad social que ha permitido preservar la cultura, asimilar y desarrollar la ciencia, ampliar el estado de las artes, afianzar la libertad y socializar al individuo. Ante ello, la historia de la educación médica es una de las fuentes más importantes para hacer prevalecer los preceptos éticos y humanísticos de la medicina.

(Dr. Octavio Martínez-Natera¹)

lo largo de los años, la enseñanza de la medicina ha evolucionado enormemente. Atrás quedaron los conceptos de la medicina arcaica en la que se definían conceptos tales como la enfermedad como un castigo divino y los cuatro

humores de la medicina hipocrática, y se proponían algunas medidas, por ejemplo las sangrías, como método de tratamiento para casi todos los padecimientos conocidos.

Haciendo un recorrido por la historia, es evidente que los diferentes eventos acontecidos en el mundo, tanto científicos como socioculturales, han sido la base para el avance de la medicina, desde la creación de los rayos X con base en los conocimientos existentes sobre la fotografía, hasta los hechos más dolorosos, como los aprendizajes médicos derivados de las guerras ante las cuales ha sucumbido el ser humano y en las que, por necesidad, se tuvo que innovar en aspectos tales como el manejo de las lesiones traumáticas, en las técnicas quirúrgicas relacionadas y en el uso de antibióticos como tratamiento, lo mismo que en materia de prevención, cuarentena y enfermedades infectocontagiosas.

Hoy en día, el avance tecnológico está revolucionando la medicina en diferentes campos. Por ejemplo, la robótica permite que un médico realice un

Antes de 1920	La era del discípulo	Aprendizaje por instrucción individual no regulada. Utilizó la enseñanza a la cabecera del paciente.	
1920 -1960	Estandarización e investigación científica	Enfasis en el paciente y su presentación. Estudio de casos	
1960-2000	Medicina genética y molecular	Enfasis en laboratorio e imágenes Investigación de laboratorio y estudios clínicos aleatorizados	
2000-Presente	Médico integral	Integración de los antecedentes científicos y presentación del paciente Productividad clínica Eficacia comparativa, seguridad del paciente, ética	

Figura 1. Evolución de la educación médica

procedimiento quirúrgico a kilómetros de distancia del paciente; asimismo, hay métodos que llevan el proceso diagnóstico a un nivel biomolecular; y, en el campo farmacológico, cada vez se cuenta con medicamentos más selectivos y más seguros que garantizan calidad de vida al paciente, en la llamada era de la medicina de precisión.

Así las cosas, la enseñanza de la medicina requiere adaptarse al cambio y, por tanto, es necesario que los diferentes modelos de aprendizaje actuales deban retarse. Ciertamente, la enseñanza del arte de la medicina tiene que cambiar constantemente para poder ajustarse a todos estos retos, sin dejar de lado los conceptos sempiternos importantes para garantizar el respeto hacia el paciente y su enfermedad. Es condición sine qua non, en la norma moral, buscar humanizar la profesión médica, en un mundo cada día más tecnificado, que genera información de manera increíblemente rápida y que desactualiza el conocimiento individual en segundos. Encontrar el equilibrio entre la generación y la capacidad de enseñar el conocimiento médico científico es el gran reto de la medicina.

Referencias

Martínez-Natera O. La historia de la educación en medicina. Revista Mexicana de Anestesiología 2007; 30 Suppl 1:S249-S250.

Fulton JF. History of medical education. British Medical Journal 1953; 2(4834): 457-461.

Jones DS et al. Making the case for history in medical education. J Hist Med Allied Sci 2015; 70(4):623-52.

Protocolo de atención clínica para pacientes con nefritis lúpica en el Servicio de Reumatología del Hospital México, Costa Rica

Autores:

José F. Díaz-Coto, MD¹; Pablo Monge-Zeledón, MD¹; Dina Arrieta-Vega, MD¹; Juan C. Contreras-Arias, MD¹; Erick Molina-Guevara, MD¹; Ligia Chaverri-Oreamuno, MD¹; Javier Blanco-Zamora, MD¹; Mónica Méndez-Ceciliano, MD¹

Afiliaciones:

Servicio de Reumatología,
 Hospital México, Caja
 Costarricense de Seguro Social.

Correspondencia:

Dr. José F. Díaz-Coto, Servicio de Reumatología, Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social; Tel +506 8814 1532.

Email:

jfdiaz@racsa.co.cr

Conflicto de interés:

Ninguno

Abreviaturas

ANCA: Anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos

AZA: Azatioprina

CFX IV: Ciclofosfamida intravenosa

CSP: Ciclosporina

MPD: Metilprednisolona

MMF: Micofenolato Mofetil

NIH: Instituto Nacional de Salud,

Estados Unidos de América

NL: Nefritis Iúpica

PDN: Prednisona

RTX: Rituximab

SLE: Lupus eritematoso sistémico

Introducción

I pronóstico de la nefritis lúpica ha mejorado considerablemente en las últimas dos décadas; se ha reducido, tanto su mortalidad como el desenlace en una insuficiencia renal terminal. Este logro no ha sido, necesariamente, por el advenimiento de nuevas y costosas drogas, ya que el arsenal terapéutico se ha incrementado apenas un poco. El avance obedece al desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos analizados en diferentes estudios clínicos. Se ha logrado mejorar la eficacia y seguridad de los medicamentos con que contábamos desde hace décadas y se han adecuado sus esquemas terapéuticos en cuanto a las dosis y a la duración. También se ha aprovechado la experiencia de otras patologías para implementar nuevos medicamentos.

Se hace una reseña histórica del desarrollo de los diferentes esquemas terapéuticos, que son la evidencia base para las normas de manejo de la nefritis lúpica en el Servicio de Reumatología del Hospital México.

Revisión bibliográfica

A mediados de los años 80, se había demostrado que la función renal en la nefritis lúpica (NL) se preservaba mejor con drogas citotóxicas que con prednisona (PDN) sola. Austin y colaboradores¹ publican los resultados de un estudio clínico abierto de 4 diferentes regímenes terapéuticos para la NL, con el objetivo de determinar cuál esquema preservaba mejor la función renal. La ciclofosfamida intravenosa (CFx I.V.) fue el único esquema que mostró superioridad estadística con respecto a la PDN sola, en cuanto al pronóstico renal.

En 1992, el mismo grupo de investigadores² publica un estudio clínico aleatorizado controlado para determinar si los pulsos de Metilprednisolona (MPD) son iguales que los pulsos de CFx I.V. para preservar la función renal en pacientes con NL y, también, para ver si existen diferencias entre los pulsos cortos (esquema abreviado) y los pulsos prolongados (esquema sostenido) de CFx I.V. en cuanto a prevenir las exacerbaciones. El esquema sostenido de CFx I.V. mostró ser más eficaz en preservar la función renal y se asoció a menores índices de exacerbaciones. Los autores proponen continuar por lo menos por un año con pulsos de CFx I.V. trimestrales, luego de haber logrado el control de la enfermedad.

En 1996, Gourley y colaboradores³ publican un estudio aleatorizado, controlado, de 5 años de duración, para establecer cu \acute{a} l de los siguientes dos esquemas es el más efectivo, pulsos de MPD, CFx I.V. en bolos, o la terapia combinada de ambos. La terapia combinada fue superior a los otros dos esquemas. En 2001, se publica el estudio de extensión a los 11 años⁴. Se concluye que la terapia combinada es un esquema altamente efectivo para la NL proliferativa y debería considerarse el tratamiento de elección para pacientes con enfermedad severa. Dichos trabajos constituyen la base del llamado esquema tradicional del NIH. Este esquema representó una importante mejoría en la sobrevida de los pacientes con NL. Su contribución fue el introducir la terapia de inmunosupresión y el establecer la continuidad de dicha terapia por periodos prolongados.

El grupo de investigadores del European Working Party on SLE publica, en 2002, un estudio multicéntrico, prospectivo, para evaluar la eficacia y toxicidad de un esquema de bajas dosis de CFx I.V. como tratamiento inductor de remisión en pacientes con NL proliferativa, en comparación con el esquema tradicional del NIH⁵. Se evaluaron dos esquemas terapéuticos:

1.- Altas dosis CFx I.V. (0.5 mg a 1 mg x m^2 de superficie corporal) en pulsos por seis meses consecutivos y dos pulsos trimestrales.

2.- CFx a dosis bajas 500 mg, a dosis fijas, en seis pulsos quincenales.

Al finalizar con los pulsos de CFx, se continuó con Azatioprina (AZA) hasta concluir el estudio al mes 30. Al finalizar la investigación, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Los autores concluyen que se logra una buena respuesta clínica con dosis menores de CFx y cuestionan si se debe continuar con el esquema tradicional del NIH. Este esquema recibe el nombre de Euro-Lupus.

En el año 2000, Chan y colaboradores⁶ evalúan, en un estudio clínico prospectivo, la eficacia y seguridad del Micofenolato Mofetil (MMF) combinado con PDN, en el tratamiento de la NL severa contra un esquema de CFX oral, por 6 meses, seguida de AZA, hasta completar el año. Los porcentajes de remisión completa y la duración del tratamiento para alcanzarla fueron similares en ambos grupos. En 2004, Contreras y colaboradores⁷ comparan, luego de un tratamiento inductor con CFx I.V., la eficacia y seguridad de pulsos trimestrales de CFx I.V., AZA y MMF, como terapia de mantenimiento. Encontraron que la terapia con MMF o AZA tuvieron una menor incidencia de insuficiencia renal crónica, en relación con la terapia sostenida con CFx I.V. Los autores concluven que la terapia de mantenimiento con MMF o AZA es más efectiva y segura que la terapia prolongada con CFx I.V. para la NL proliferativa.

Ginzler y colaboradores⁸, en 2005, publican un estudio multicéntrico abierto, de no inferioridad, que compara la eficacia del MMF vs. CFx I.V. en bolos, en pacientes con NL clase III, IV o V activa. El objetivo primario fue la remisión completa a las 24 semanas. Los autores concluyen que el MMF es superior a los pulsos de CFx I.V. en inducir la remisión completa en la NL; además, el MMF es mejor tolerado que la CFx. Sin embargo, señalan que una de las limitaciones del estudio es su condición de ser abierto y que la pobre respuesta de la CFx se debe a que no se logró alcanzar la dosis recomendada en el protocolo del NIH.

En 2009, se publica la primera parte del estudio ALMS (Aspreva Lupus Management Study Group) de inducción⁹. Es un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, multicéntrico, para demostrar que el MMF es superior a la CFx I.V. como tratamiento de inducción en la NL. El 8.6% de los pacientes del grupo de MMF y el 8.1% de los pacientes con CFx lograron una remisión completa a las 24 semanas. Los autores postulan al MMF como una terapia alternativa a la CFx I.V. en el tratamiento inductor de la NL.

Para 2010, el esquema de Euro-Lupus cuenta con la extensión del estudio a 10 años¹⁰. Se confirma el esquema de Euro-Lupus como una alternativa del esquema clásico del NIH en el tratamiento de la NL. En vista de que los pacientes en tratamiento sostenido con AZA presentan un 30% de exacerbaciones luego de la inducción con CFx I.V., Houssiau y colaboradores¹¹ diseñan un estudio aleatorizado, controlado, con el fin de comparar la AZA con el MMF como tratamiento inmunosupresor prolongado para la NL, después de un curso corto de CFx. Todos los pacientes recibieron CFx a 500 mg I.V., quincenalmente, por un periodo de 10 semanas. El objetivo primario del estudio fue comparar el número de exacerbaciones renales en cada esquema terapéutico. No se logró evidenciar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Los autores concluyen que los dos medicamentos podrían utilizarse en el tratamiento de mantenimiento de la NL, con una eficacia razonable y un excelente perfil de toxicidad.

En 2011, se publica el estudio de mantenimiento del ALMS12. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, doble simulación, que compara el MMF a 2 g/día y AZA a 2 mg/kg/día, en el grupo en pacientes que obtuvieron criterios de respuesta en el estudio de inducción por seis meses del ALMS. El objetivo primario fue el tiempo para desarrollar una falla terapéutica. El MMF fue superior a la AZA. Sin embargo, durante esta fase de mantenimiento, no hubo diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes que alcanzaron remisión completa. Los autores concluyen que el MMF es superior a la AZA en cuanto a mantener la respuesta al tratamiento y prevenir las reactivaciones en pacientes con NL que habían respondido a la terapia de inducción, ya sea con MMF o CFx I.V.

Dada esta información, se conceptúa el tratamiento de la NL en dos fases. Una fase de inducción, donde se busca reducir e incluso eliminar el proceso inflamatorio renal, y una fase de mantenimiento, que consiste en una inmunosupresión continua que evite las exacerbaciones y prevenga los efectos adversos de una inmunosupresión prolongada.

Para la fase de inducción existen tres esquemas:

- Esquema de NIH con CFx I.V., en bolos mensuales, con una dosis que varía entre 0.5 a 1 gramo/m² de superficie corporal, ajustado al recuento leucocitario, por seis meses.
- Esquema de Euro-Lupus con CFx I.V., en bolos quincenales, con dosis fijas de 500 mg por infusión, en número de seis.
- Esquema con MMF, a una dosis de ideal de 3 gramos por día, por seis meses.

Se puede considerar que no existen diferencias significativas en cuanto a su eficacia y que los tres esquemas tienen un buen perfil de seguridad. Se debe señalar el hallazgo de que un porcentaje importante de pacientes logran la remisión clínica en la fase de mantenimiento; sin embargo, también se demostró que la respuesta temprana al inmunosupresor es el mejor predictor para un buen resultado a largo plazo, a tal punto que se recomienda valorar el cambio a otro inmunosupresor, si no se ha alcanzado una respuesta terapéutica.

Para la fase de mantenimiento, se deben considerar dos esquemas: AZA y MMF. La diferencia entre el esquema de AZA a 2 mg/kg/día y MMF a 2 gramos por día, en cuanto a eficacia y seguridad, no justifica la predilección de uno sobre el otro. Por lo tanto, se deben considerar otros factores en el momento de decidir el tratamiento a emplear.

NL Clase V

Se estima que la NL clase V representa el 20% de todas las NL. A pesar de que se acepta en general que estos pacientes deben recibir tratamiento específico, ya que pueden evolucionar a insuficiencia renal y sufrir las consecuencias propias de una proteinuria sostenida, existen escasos estudios clínicos que permitan definir el tratamiento óptimo.

Mok y colaboradores publican, en 2004, estudio abierto sobre NL clase V, con PDN y AZA. La AZA se inició a una dosis de 1 mg/kg/día, para luego alcanzar una dosis meta de 2 mg/kg/día. La respuesta al tratamiento se valoró a los 12 meses. Los autores concluyen que la AZA, en combinación con PDN, es razonablemente efectiva como tratamiento de inicio en la NL Clase V pura¹². Austin y colaboradores publican, en 2009, un estudio aleatorizado controlado en NL clase V, con PDN, CFx y Ciclosporina (Csp). El periodo de estudio fue de 12 meses. Los resultados, al año, demuestran que la remisión de la proteinuria fue más probable en los pacientes tratados con Csp o con CFx, al compararlos con aquellos tratados con PDN. La diferencia entre ambos inmunosupresores no fue significativa. Después del periodo de inducción, los pacientes continuaron solo con PDN, en días alternos. Durante este periodo de observación, los pacientes que habían sido asignados a Csp tuvieron una probabilidad significativamente mayor de presentar una reactivación del síndrome nefrótico que los pacientes asignados a CFx.¹³

Radhakrishnan y colaboradores analizan en conjunto la eficacia de los esquemas de inducción de CFx I.V. y MMF en pacientes con NL clase V, mediante dos estudios prospectivos aleatorizados multicéntricos con criterios de inclusión similares. No hubo diferencias entre ambos grupos, con respecto a la disminución en la proteinuria y a los niveles de creatinina; sin embargo, el número analizado no tuvo suficiente poder estadístico para revelar potenciales diferencias entre ambos regímenes en relación con su eficacia. Los autores concluyen, a partir del análisis de estos resultados, que el uso combinado de altas dosis de corticoesteroides y

MMF es comparable con CFx en cuanto a inducir remisión de la NL clase V.¹⁴

Otros esquemas - NL refractaria

Los esquemas terapéuticos mencionados, llamados esquemas convencionales, logran, en general, una incidencia de remisión completa baja. Esto ha llevado a buscar nuevas combinaciones con una mejor eficacia y con un adecuado perfil de seguridad. Del análisis prospectivo del registro francés de autoinmunidad y Rituximab (Rtx)¹⁵, hubo 42 pacientes con NL que recibieron Rtx, como parte de su tratamiento. 76% de los casos correspondían a NL refractaria. El análisis se hizo a los tres meses de tratamiento. La respuesta renal se obtuvo de 31 pacientes (73.8%). Se logró una respuesta completa en el 45% de los casos y una respuesta parcial en el 29%. Los autores consideran que estos resultados concuerdan con la experiencia del Rtx, en el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA. Los casos resistentes al uso de un inmunosupresor previo responden mejor al Rtx. Se considera que se necesitan estudios clínicos con Rtx, en pacientes con NL refractaria.15

Rovin y colaboradores¹⁶ investigan si el adicionar Rtx al esquema de MMF + esteroides podrían mejorar los índices de respuesta. Todos los pacientes se aleatorizaron en dos grupos, con una relación de 1:1. Todos los pacientes recibieron el esquema de inducción con MMF y esteroides; un solo grupo recibió Rtx 1 gramo I.V., los días 1, 15, 168 y 182. El objetivo del estudio fue observar la respuesta renal completa, la cual fue de 26% en el grupo con Rtx y del 30.6%, en el grupo placebo. Dicha diferencia no fue estadísticamente significativa. Al respecto, Lightstone¹⁷ comenta que el Rtx había demostrado su eficacia en estudios abiertos con NL refractaria: encontró que la no superioridad de la combinación de Rtx más MMF sobre el MMF, solo se debió a problemas en el diseño del estudio, en cuanto al tamaño de la muestra, los pacientes seleccionados, el tiempo para valorar la respuesta y sobre el desenlace valorado. Enfatiza que el considerar la reducción en la cantidad de la proteinuria no es un criterio adecuado, porque en algunos casos puede persistir la proteinuria en presencia de un riñón con remisión histológica. Proponen estos autores que, después de 1 año de tratamiento con MMF o Cfx, si el paciente persiste con proteinuria, se debe realizar una nueva biopsia renal. De persistir con actividad, se podría utilizar Rtx. Por otra parte, los nuevos estudios clínicos deben estar dirigidos a estos pacientes.

Moroni y colaboradores¹⁸, en 2014, comparan por primera vez, en un estudio observacional, abierto, la eficacia del Rtx con Cfx I.V. y MMF, como terapia de inducción en NL. Entre 2005 y 2011, seleccionan 54 pacientes y los distribuyen en los tres esquemas terapéuticos. A los 12 meses de tratamiento, encontraron que el 70.6% de los pacientes en Rtx lograron la remisión completa. en comparación con el 52.9% en MMF y con el 65% en el de Cfx; tales diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los aclaran que las características demográficas y clínicas de los tres grupos no eran comparables. La mayoría de los pacientes en el grupo de Rtx recibieron el tratamiento luego de una nueva exacerbación o como falla a un esquema previo de mantenimiento; mientras tanto, los pacientes en Cfx I.V. y MMF recibieron el tratamiento como primer esquema de inducción. Los autores señalan que las principales limitaciones del estudio fueron que las muestran eran pequeñas y que, al ser un estudio no aleatorizado, la decisión de asignar a los pacientes en uno u otro grupo se basó en un juicio clínico. Consideran que lograron evidenciar que el Rtx es un efectivo tratamiento inductor de la NL, particularmente en casos de refractariedad.

Liu y colaboradores¹9, en 2015, publican un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, para determinar la eficacia del régimen terapéutico multidiana con MMF + tacrolimus contra el esquema de Cfx NIH. 368 pacientes con NL activa (clase III, IV y V) fueron aleatorizados en los dos grupos. Todos los pacientes recibieron pulsos de Metilprednisolona por tres días y dosis descendentes de prednisona. Los pacientes con el esquema multidiana recibieron MMF, 0.5 gramos dos veces al día y Tacrolimus, 2 mg dos veces al día. Los pacientes en el grupo de Cfx recibieron pulsos mensuales a una dosis de 0.75 g/ m² de área de superficie corporal. A las 24 semanas,

el 45.9% de los pacientes en el grupo multidiana había logrado la remisión completa, en comparación con el 25.6% del grupo con Cfx, diferencia que fue estadísticamente significativa. Esta diferencia varió según la clase de la NL; así, el 51.5% de los pacientes con NL clase IV lograron la remisión completa, en comparación con el 30% del grupo de Cfx I.V. En la clase V, la diferencia fue aún mayor: 33% en el grupo multidiana, en comparación con 7.8% en el grupo de Cfx. Los autores consideran que las tres principales debilidades del estudio son el no tener un brazo solo con MMF, para valorar el efecto real de asociar tacrolimus al esquema terapéutico, el no incluir pacientes con NL con grado de cronicidad mayor de 3 y el incluir solo población asiática (por ser un estudio realizado en China).

Protocolo del abordaje

Después de la revisión bibliográfica y de la experiencia de varios años en el manejo de esta patología, el Servicio de Reumatología del Hospital México establece, de forma consensuada, el siguiente esquema terapéutico para el manejo de la NL.

Medidas generales antes del inicio del tratamiento:

Se debe indagar sobre los siguientes elementos:

- Antecedentes familiares y personales de TB, neoplasias, enfermedad desmielinizante, citopenias, embarazo (prueba HCG Sub Beta)
- Solicitar Rx de tórax, PPD, serología por hepatitis B y C, CMV, Ebstein Barr, toxoplasmosis, parvovirus B19, VDRL, VIH y CD4/CD8
- Desparasitar con Albendazol (1 gramo en el día 1 y en el 15)

 Vacunar contra influenza (día 1) y neumococco (día 365)

 Referir a consulta conjunta (Obstetricia-Reumatología)

 Llevar control de presión arterial, perfil lipídico, osteoporosis

Esquema terapéutico antes de reporte histológico

Consideración

Se propone un tratamiento inmunosupresor, antes del reporte histológico, con el propósito de apresurar el control de la actividad renal. El esperar el reporte histológico para decidir la conducta terapéutica, en ocasiones puede demorar más de lo conveniente y se pierde tiempo invaluable en la instauración de la inmunosupresión.

Antes del reporte histológico, se plantean tres escenarios clínicos posibles, con los siguientes esquemas terapéuticos temporales:

- Proteinurias de 0.5 a 2 gramos en orina, de 24 horas, sin compromiso de la función renal, se inducirán con Azatioprina a 2 mg/kg/día.
- Proteinurias mayores de 2 gramos en orina, de 24 horas, se inducirán con Ciclofosfamida 500 mg I.V. cada quince días, en número de 6 dosis.
- Proteinurias de cualquier grado con deterioro de la función renal, se inducirán con Ciclofosfamida 500 mg IV cada quince días, en número de 6 dosis.

El esquema de inducción definitivo se establece de acuerdo con el resultado de la biopsia.

El tratamiento esteroideo propuesto es el siguiente:

 Metilprednisolona a 0.5 mg/kg I.V. por día, por tres días consecutivos, para continuar con Prednisona a 0.5 mg/kg/día, por cuatro semanas. (Dosis mayores se considerarán de acuerdo con el grado de actividad que presente el paciente.)

Esquema terapéutico - Reporte histológico

Fase de Inducción según la clasificación de NL:

- Nefritis lúpica clase I II
- Azatioprina a 2 mg/kg/día, por 6 meses.
- Nefritis lúpica clase III y IV
- Ciclofosfamida 500 mg I.V. cada quince días, en número de 6 dosis. (Eurolupus)
- Nefritis lúpica clase V

Se inicia la inducción con CFx con el esquema de Eurolupus.

Consideraciones

NL clase I-II

No existe evidencia de la conducta terapéutica a seguir en estas clases de nefritis. Los consensos de manejo de las diferentes sociedades consideran el uso de inmunosupresión solamente en el caso de que presente manifestaciones extrarrenales que así lo requieran¹⁵⁻¹⁸.

Sin embargo, este abordaje fue consensuado por los miembros del Servicio de Reumatología, con base en su experiencia clínica con el esquema con Azatioprina, pese a no contar con un estudio que avale dicho abordaje.

NL clase III-IV

Los consensos de las diferentes sociedades concuerdan en que los resultados terapéuticos de CFx y MFM para las clases III y IV son equivalentes; sin embargo, existen factores que pueden determinar la predilección de un medicamento sobre el otro. 20-23 El consenso argentino considera que, luego de haber demostrado que la CFx y el MFM son equivalentes en los resultados terapéuticos, recomienda iniciar con el esquema del NIH por seis meses, pero en el caso de que se trate de un paciente masculino o femenino en edad fértil y con deseos de concepción, se prefiere el uso de MFM 2-3g/día o CFx, según el esquema de Euro Lupus²⁰.

El consenso de la Sociedad Española de Nefrología recomienda tanto la CFx (en sus dos esquemas NIH y Euro Lupus) como el MMF. Sin embargo, sugiere que, en aquellos casos con deterioro grave de la función renal (creatinina sérica > 3 mg/dl) o con lesiones de necrosis fibrinoide o semilunas en la biopsia renal, se utilice la CFx. Además, se deben tomar en cuenta aspectos como la raza, condiciones socioeconómicas y la probabilidad de cumplir el tratamiento prescrito a la hora de decidir el tratamiento.²¹ La Liga Europea contra el Reumatismo y la Asociación Europea Renal recomiendan, tanto el uso de CFx con el esquema de Euro Lupus como MFM. Pero en aquellos pacientes con factores pronósticos adversos (deterioro agudo de la función renal, semilunas celulares sustanciales y necrosis fibrinoide) aconsejan CFx I.V., según el esquema del NIH por seis meses²². Las guías del Colegio Americano de Reumatología consideran que el MFM y la CFx son equivalentes; sin embargo, enfatizan las diferencias en cuanto a la respuesta según los diferentes grupos étnicos a la CFx y no así con el MFM. Si se decide el esquema con MFM, consideran utilizar dosis diferentes según los hallazgos histológicos renales. Si se utiliza

la CFx, recomiendan el esquema de Euro Lupus. En pacientes femeninas que desean asegurar la posibilidad de concebir, recomiendan el MFM.²³

Se escogió el esquema de Euro Lupus como primera elección por las siguientes consideraciones:

- La adherencia del medicamento es uno de los principales factores que determinan el éxito del tratamiento inductor. El considerar agregar 8 a 12 tabletas por día, a un esquema que ya requiere de varios medicamentos (tratamiento esteroideo, antihipertensivo, antiproteinúrico, antiresortivos, etc.) incrementa la probabilidad de mala adherencia. Por el contrario, la aplicación IV en bolos quincenales del medicamento asegura la adherencia en esta fase transcendental del tratamiento.
- Se puede argumentar, ante esta decisión, el mayor riesgo de insuficiencia ovárica que presentan pacientes femeninas que se tratan con CFx; sin embargo, a pesar del amplio uso de la terapia con CFx I.V. en la NL, pocos estudios han evaluado formalmente su toxicidad ovárica. La toxicidad ovárica se ha reportado en varios estudios retrospectivos del esquema original del NIH. En general, se consideran como los factores de mayor riesgo para desarrollar una insuficiencia ovárica prematura, la mayor edad de las pacientes y la mayor dosis acumulativa de CFx. No establecen una edad específica ni una dosis determinada.²⁴
- En aquellas pacientes que tengan planeado una futura concepción y con alto riesgo de desarrollar una insuficiencia ovárica (pacientes mayores de 30 años o que hayan recibido 15 dosis de CFx I.V), o en las que por este riesgo no deseen someterse a dicha terapia, se debe inducir con MFM.

NL clase V

Los estudios en esta clase de NL son escasos y se puede concluir que no existe diferencia entre la CFx y el MFM. Se consideran los mismos argumentos para preferir el esquema de Euro Lupus. Según estos controles, se ajustará la dosis de la prednisona, de acuerdo con la respuesta obtenida y el nivel de actividad de la enfermedad en ese momento. Al finalizar la cuarta semana de tratamiento, se iniciará un plan de descenso de la dosis de prednisona a 5 mg cada semana, hasta alcanzar, entre las semanas 8 y 12, una dosis de 10 mg por día.

Inducción con MFM

 MFM a una dosis de 3 gramos por día durante 6 meses Valoración de la respuesta al tratamiento

Seguimiento durante la fase de inducción

 La inducción con AZA o MFM se debe valorar idealmente en forma mensual.

En la fase de inducción con CFx I.V., se debe valorar cada quince días, antes de la próxima infusión.

A los 4 o 6 meses de haberse iniciado la inducción, se valorará la respuesta al tratamiento. Para esta valoración se solicitará: hemograma completo, pruebas de función renal, pruebas de función hepática, albúmina sérica, niveles de anti ADN dc, niveles de C3–C4, general de orina, proteinuria en orina de 24 h y aclaramiento de creatinina.

Criterios de respuesta

Los objetivos de estas valoraciones son:

Clase II

- Determinar la tolerancia al tratamiento instaurado
- Descartar posibles efectos secundarios (citopenias, infecciones)
- Corroborar la adherencia al tratamiento
- Establecer el grado de actividad de la enfermedad

La respuesta se valorará a los 6 meses, siendo la meta la remisión de la actividad renal.

Clase III y IV

La respuesta se valorará a los 4 meses (o a los 6 meses, en caso de inducción con MMF)

El paciente se valora con hemograma completo, reactantes de fase aguda, pruebas de función renal y general de orina (determinar índice proteinuria/ creatinuria).

Remisión (renal) completa: Cuando el paciente presente una proteinuria menor a 500 mg/24 horas o un índice $Pro/Cr \le 0.5$ con un sedimento urinario inactivo (< 5 eritrocitos x campo).

Remisión parcial: Mejoría del proteinuria en más del 50% del valor basal pero mayor a 500 mg y menor a 3 gramos en orina de 24 horas. La filtración glomerular estable o con mejoría y un sedimento urinario con más de 5 eritrocitos.

Clase V

 La respuesta se valorará a los 4 meses (o a los 6 meses, en caso de inducción con MMF)

Se consideran criterios de respuesta en caso de:

- Proteinurias en rango nefrótico: Proteinurias
 de 3.5 gramos/24h.
- Proteinurias basales: Proteinurias < de 3.5 gr/24 horas, una reducción de la proteinuria mayor al 50% del valor basal.

En ambos casos, con estabilización de la función renal o una mejoría de la filtración glomerular mayor o igual al 25% con respecto al valor basal.

Efecto adverso

En los pacientes que desarrollan un efecto adverso grave (aplasia medular, cistitis hemorrágica, hepatopatía por drogas e infección que requiera hospitalización) que contraindique continuar con el esquema de CFx o AZA, se debe considerar continuar la inducción con MFM. Estas complicaciones se notificarán en la boleta respectiva de eventos adversos de la institución. El seguimiento se hará de acuerdo con cada complicación.

No respuesta

Se consideran no respondedores aquellos pacientes con NL Clase II que no alcancen los criterios de remisión y los pacientes con NL clase III, IV y V que no alcancen los criterios de remisión completa o remisión parcial.

- Clase II: En caso de no lograrse la remisión, se realizará una nueva biopsia renal para definir un cambio en el esquema terapéutico, a la luz de los nuevos hallazgos histopatológicos.
- Clases III, IV y V: Si no hay respuesta, se valorará cambio a terapia de inducción con MMF a 3 g/día VO por 6 meses, junto con una dosis de prednisona a 0.5 mg/kg/día. Si la inducción se inició con MMF, se valorará el cambio a CFx.

Respuesta parcial/remisión completa

Los pacientes que logran una respuesta parcial o completa, se continúan en la fase de mantenimiento.

Fase de mantenimiento

Al mes de la última infusión con CFx, se inicia la fase de mantenimiento con AZA, a 2 mg/kg/día o MMF a 2 gramos por día.

Consideraciones

De define como fase de mantenimiento el periodo que sigue a la fase de inducción, luego de haber conseguido una respuesta parcial o completa. Se continúa con la inmunosupresión, pero en menor intensidad. Los diferentes consensos recomiendan el tratamiento inmunosupresor en forma continua por al menos tres años después de la inducción. Para esta fase, se recomienda tanto el MFM como la AZA. Por el efecto teratogénico del MFM, preferimos recomendar la AZA, ya que la mayoría de estas pacientes se encuentran en edad reproductiva.

Seguimiento durante la fase de inducción

El seguimiento se hará cada 3 meses. Para esta valoración también se solicitará: hemograma completo, pruebas de función renal, pruebas de función hepática, albúmina sérica, niveles de anti ADN dc, niveles de C3–C4, general de orina, proteinuria en orina de 24 h y aclaramiento de creatinina.

Los objetivos generales en esta fase son:

- Determinar la tolerancia al tratamiento instaurado
- Descartar posibles efectos secundarios (citopenias, infecciones)
- Corroborar la adherencia al tratamiento
- Establecer el grado de actividad de la enfermedad

Como objetivos específicos de esta fase:

- Mantener el estado de remisión
- Determinar oportunamente las recidivas

Criterios de recidiva

- Exacerbación de la proteinuria
- Deterioro de la función renal
- Alteración en el sedimento urinario

La principal causa de recidiva es la no adherencia al tratamiento. Tan pronto se detecta la recidiva, se aumentará la dosis de prednisona a 0.5 mg/kg/día por 4 semanas. Al mes se determinará la respuesta al aumento de los esteroides; de no haber respuesta, se reinducirá con el mismo medicamento con el cual había respondido inicialmente.

Aquellos pacientes que al año no hayan logrado la remisión clínica completa se inducirán con MMF o Cfx, según sea el caso.

Nefritis Iúpica refractaria

Se considera un caso de nefritis lúpica refractaria, si luego de dos inducciones con el mismo medicamento o con dos drogas diferentes no se ha logrado la remisión. En estos casos, se realizará un nueva biopsia para determinar la conducta a seguir. El resultado de la nueva biopsia nos puede situar en los siguientes tres escenarios:

Remisión histológica:

Se mantiene el último esquema de mantenimiento, con las dosis de prednisona más baja posibles y medidas antiproteinúricas.

Actividad persistente

Asociar Tacrolimus 2 mg BID V.O. y continuar con MMF 1 gramo por día, por seis meses. Luego se valorará la respuesta.

Los criterios histológicos de actividad en la biopsia renal son: proliferación endocapilar y extracapilar, necrosis segmentaria del ovillo glomerular, exudación de leucocitos polimorfonucleares, asas de alambre, microtrombos hialinos e inflamación intersticial.

En la inmunofluorescencia se observa: depósitos granulares de inmunoglobulinas, fracciones del complemento y cadenas ligeras en mesangio y pared capilar.

Como criterios de cronicidad, se considerar**á**n los siguientes hallazgos: obsolescencia glomerular, atrofia tubular, fibrosis intersticial y el porcentaje de atrofia del parénquima.

Predominio de hallazgos crónicos

En hallazgos crónicos predominantes, se debe suspender el inmunosupresor y mantener las dosis de prednisona más bajas posibles y medidas. Bibliografía

- Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, le Riche NGH, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. The Therapy of Lupus Nephritis. Controlled Trial of Prednsione and Cytotoxic Drugs. N Engl J Med 1986;314:614-9
- Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughan EM, et al. Controlled trial of pulsemethylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet 1992;340:741-5
- Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1996;125:549-57
- Illei GG, Austin III HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, Vaughan EM, Kuroiwa T, Danning CL, Steinberg AD, MD; Klippel JH, Balow JE, Boumpas DT.

Combination Therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. Ann Intern Med 2001;135:248-257

- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus highdose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum 2002;46:2121– 31
- Chan TT, Li FK, Tang CSO, Wong R WS, Fang GX, Ji YL, Lau CS, Wong AKM, Tong MK, Chan KW, Lai KN For The Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 2000;343:1156-62
- 7. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, Roth. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis N Engl J Med 2004;350:971-80
- 8. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med 2005;353:2219-28

- Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2009; 20:1103-12
- 10. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Cauli A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gül A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low and high-dose intravenous cyclophosphamide. Ann Rheum Dis 2010;69:61-64
- 11. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, Fiehn C, de Ramon Garrido E, Gilboe IM, Tektonidou M, Blockmans D, Ravelingien I, le Guern V, Depresseux G, Guillevin L, Cervera R, the MAINTAIN Nephritis Trial Group. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. Ann Rheum Dis 2010;69:2083–2089
- Mok CC, Ying K Y, Lau C S, Wong W Sing, Cheung Au.
 Azathioprine: An Open-Label Trial. V Am J Kidney Dis 2004 43:269-276
- Austin HA III, Gabor G. Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, Controlled Trial of Prednisone, Cyclophosphamide, and Cyclosporine in Lupus Membranous Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2009; 20:901–911
- 14. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler E, Solomons N, Siempos II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. Kidney International 2010: 77; 152–160.
- 15. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. Arthritis Rheum. 2010; 62:2458-2466.
- Rovin, BG, Furie R, Latinis K, Looney J, Fervenza F, Sánchez Guerrero J. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis. Arthritis Rheum 2012; 64: 1215-1226

- Lightstone, L. The Landscpe after LUNAR: Rituximab's crater-filled path. Arthritis Rheum. 2012; 64:962-965
- Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, et al. Rituximab vs. mycophenolate and vs. cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. Rheumatology (Oxford). 2014; 53:1570-1577
- Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2015; 162: 18–26
- Sociedad Argentina de Reumatología y Sociedad Argentina de Nefrología. Primer consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la nefropatía lúpica. Rev Arg Reumatol 2011: 22; 06-37
- 21. Ruiz-Irastorza G, Espinoza G, Frutos MA, Jiménez-Alonso J y colaboradores. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Nefrología 2012; 32 (Suppl.1):1-35.
- 22. Bertsias G.K. Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M y colaboradores. Joint European League against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (Eular/-Era/Era-Edta) recomendation for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1771–1782
- 23. Hahn BH, Mcmahon MA, Wilkinson A, Wallace WD y colaboradores. American College of Rheumatology. Guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Research 2012: 64;797–808
- Mersereau J, Dooley MA. Gonadal Failure with Cyclophosphamide Therapy for Lupus Nephritis: Advances in Fertility Preservation. Rheum Dis Clin N Am 2010: 36; 99–108

Toxinas y el desarrollo de terapias dirigidas: La nueva generación de medicamentos

Autores:

Ashley Rodríguez-Esquivel^{1,2}, Janet Alvarado-Pérez¹, Adrián Vargas-Arias, PharmaD^{3,4}

Afiliación:

1.Ingeniera en Biotecnología. 2. Estudiante Escuela de Farmacia, Universidad Latina de Costa Rica. 3. Docente Departamento de Farmacología, Farmacoterapia y Toxicología, Escuela de Farmacia Universidad Latina de Costa Rica. 4. Representante Médico, Franquicia Sistema Nervioso Central, Pfizer América Central y Caribe.

Correspondencia:

Escuela de Farmacia, Universidad Latina de Costa Rica, Sede San Pedro. Tel +506 6043 9868. Email: adrian.vargas4489@gmail.com

Conflicto de interés: Ninguno

Introducción

Las toxinas son sustancias químicas que proveen ventajas como defensa y competencia patogénica y están relacionadas con microorganismos, plantas y animales, como parte de las estrategias de defensa y depredación¹ Las toxinas interactúan con macromoléculas biológicas: receptores, moléculas señal, moduladores de la apoptosis, moléculas relacionadas en la síntesis proteica e inclusive la bicapa de fosfolípidos de la membrana celular.²

Resumen

as toxinas son sustancias químicas que brindan a su productor ventajas de defensa y competencia patogénica. Son capaces de ocasionar una alteración cuando entran en contacto con un tejido del organismo que se esté atacando. En la actualidad, la extracción de estas sustancias, de bacterias, plantas y animales, ha originado tratamientos novedosos ante diversas afecciones y patologías humanas. El objetivo principal del presente trabajo es estudiar las toxinas que se han utilizado en el desarrollo de productos con fines farmacológicos y aquellas que están en etapas de investigación para los mismos propósitos.

Con su selectividad, las toxinas forman parte de las últimas tendencias en la obtención de terapias dirigidas y constituyen un mundo molecular extraordinario de complementariedad y diversidad que ha abierto las puertas para grandes aplicaciones biotecnológicas y farmacológicas¹ Utilizando diferentes estrategias para enfocar las toxinas a células y tejidos relacionados con enfermedades, los científicos han establecido un nuevo nicho de investigación clínica llamado "terapia a base de toxinas", donde las mismas pueden actuar como el agente terapéutico directamente o ser el punto de partida para el desarrollo de una nueva molécula.^{2,3}

El objetivo principal de la presente revisión bibliográfica es el estudio de toxinas que se han utilizado en el desarrollo de productos con fines farmacológicos y aquellas que están en etapas de investigación para los mismos propósitos.

• Terapia a base de toxinas

Entre los tipos de toxinas que se han estudiado están aquellas que interrumpen la actividad eléctrica normal del sistema nervioso del organismo intoxicado, y las que interfieren con la actividad enzimática de los procesos celulares.²

Con base en la estrategia de selección, se pueden mencionar tres tipos de terapias:

Inmunotoxinas

Son conjugados de anticuerpos con una toxina proteica a la cual se la ha suprimido su afinidad original hacia un sector de la célula y se ha modificado por otro³. Los receptores extra que presentan las células dañadas o malignas han servido como puntos de "ataque" para las inmunotoxinas y es por ello que, en la actualidad, la mayoría de los productos de la "nueva generación" presentes en el mercado y los estudios que se desarrollan se basan en la estrategia de inmunotoxinas.³

En el diseño de inmunotoxinas, la selección adecuada del ligando diana para diferenciar el tejido enfermo del sano, la densidad del antígeno en la superficie celular, la afinidad del anticuerpo a su diana y la estabilidad del complejo anticuerpo-antígeno, son parámetros relevantes que deben ser evaluados para asegurar la selectividad y eficacia de la terapia dirigida. 4,5

Toxinas activadas por proteasa

Se unen y se activan a nivel intracelular y extracelular por una proteasa. Se reemplaza el sitio natural de ruptura de la toxina con el sitio de la proteasa relacionada con la enfermedad.²

• Terapia génica suicida a base de toxinas

Constructo de ADN que codifica para un polipéptido de una toxina, cuya expresión se regula por una transcripción específica; la célula se intoxica solo si presenta un factor de transcripción asociado a una enfermedad.²

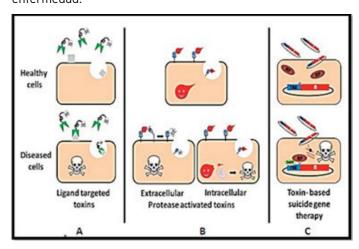


Figura 1. Estrategias utilizadas en la terapia a base de toxinas. A: Inmunotoxinas, B: Toxinas activadas por proteasa, C: Terapia génica suicida a base de toxinas. Adaptado de Shapira A, Benhar I. Toxins 2010; 2: 2519-2583

Toxinas derivadas de bacterias y sus aplicaciones Inmunotoxinas basadas en la toxina ántrax

Las toxinas bacterianas naturalmente son citotóxicas, una propiedad que las hace atractivas para ser utilizadas en terapia orientada.6

Entre las más estudiadas se encuentran: la toxina de difteria de Corynebacterium diphtheria, y las toxinas de ántrax, que se obtienen de la bacteria Bacillus anthracis^{2,7}, las cuales inhiben enzimáticamente la síntesis de proteínas. Las mismas se componen de dos o más proteínas no tóxicas, facilitando la redirección hacia células cancerígenas.6

Inmunotoxina basada en la toxina diphtheria (DT)

Está compuesta de dos fragmentos, A y B; el fragmento A le confiere la citotoxicidad enzimática y el fragmento B confiere la entrada y subdivisión en una región de translocación (T), y una región de unión al receptor (R) en la célula hospedera^{5,8} Las proteínas de fusión citotóxica se han construido parcial o totalmente mediante la remoción de la región R y sustituirlo por ligandos específicos que se sobreexpresan en las células tumorales.5

Denileukin Diftitox, conocido como Ontak(R), es una proteína de fusión diseñada a partir de una región de DT que presenta una alta afinidad por el receptor IL- 2, el cual se encuentra en células T adultas malignas presentes en leucemia, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfomas Hodgkin y no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T y otros tipos de leucemia y linfomas.3,8

Se ha desarrollado como un agente antiangiogénico o un agente citotóxico dirigido en terapia antitumoral, ya que se une a moléculas que se expresan en mayor cantidad en células tumorales, por ejemplo en la molécula TEM8, que es indetectable en células sanas⁴ El uso de dicha toxina todavía sigue en estudio.

Estudio de la toxina Shiga como antineoplásico

La toxina Shiga (Stx), expresada por la bacteria Gram negativa Shigella dysenteriae serotipo 1, inhibe síntesis proteica e induce rutas metabólicas que pueden contribuir en el daño.9

Las moléculas blanco de la célula hospedera se pueden utilizar para activar la toxina modificada permitiendo que alcance su objetivo: células tumorales de colon y de mama que sobreexpresan la molécula Gb3 en su superficie.9

Algunos estudios han demostrado que la inyección intratumoral de Stx1 ha inhibido el crecimiento del tumor en modelos de ratón.9

Venenos de serpiente: toxinas y aplicaciones

Los venenos de serpiente contienen toxinas que afectan el sistema cardiovascular (hemotoxicidad), tejidos específicos o tipos de músculo (citotoxicidad). y van directamente al cerebro y al sistema nervioso (neurotoxicidad) de la presa⁴, asociadas a una alta especificidad y afinidad a células.

A pesar de sus efectos toxicológicos, se han explotado aplicaciones prácticas como agentes farmacéuticos; por ejemplo, actividad antimicrobiana contra bacterias y actividad antiviral contra varios tipos de virus.¹⁰

A continuación se mencionan algunas moléculas, las cuales se encuentran en estudio en proyectos de bioprospección dentro de las terapias dirigidas.

- 1- L-Amino ácido oxidasas: Flavoenzimas diméricas que catalizan la desaminación oxidativa del ácido L-amino en amonio, ácidos alfa-keto y aminoácidos intermediarios en H2O2.¹⁰
- 2- Fosfolipasas A2: Presentan un papel importante en el catabolismo lipídico y en el metabolismo general de membranas lipídicas.¹⁰
- 3- Lectinas: Proteínas que se unen a carbohidratos e interfieren con la proliferación de células tumorales.¹⁰
- 4- Metaloproteasas: Endopeptidasas dependientes de zinc, que son secretadas como proenzimas y tienen la capacidad de degradar componentes de la matriz extracelular como colágeno, laminina y fibronectina¹⁰ Tienen la capacidad de procesar moléculas como factores de crecimiento, receptores, moléculas de adhesión, otras proteinasas, e inhibidores de proteinasas que están restringidas a un pequeño grupo de células, y que se sobreexpresan en diferentes tumores sólidos y se han asociado al crecimiento del tumor, angiogénesis e invasividad.²

- 5- Desintegrinas: Interrumpen la unión de las integrinas, que tienen una función crítica en el crecimiento del cáncer, metástasis y resistencia a la terapia.¹
- 6-) Crotamina: Presenta propiedades combinadas de neurotoxicidad y citotoxicidad. Tiene selectividad hacia células que presentan una alta proliferación.⁴
- 7-) Contortrostatina: Presenta un alto potencial antitumoral contra células cancerígenas y tumores sólidos.¹

Productos desarrollados a partir de toxinas de veneno de serpiente

Captopril: Antihipertensivo derivado del veneno de Bothrops jararacá, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La investigación para el desarrollo del producto se basó en pequeños péptidos del veneno que potencian la acción de la bradiquinina. En la actualidad, la molécula está aprobada por la FDA con el nombre Capoten®. 11,12

Ancrod: Es un fibrinolítico del veneno de Agkistrodon rhodostoma, que se utiliza en isquemia cerebral y periférica¹³ Se ha conocido también como Viprinex®, Knoll® y Arwin®.

Batroxobina: Enzima obtenida del veneno de Bothrops atrox y Bothrops atrox moojeni. Es el principio activo de Defibrase® utilizado en el tratamiento de trombosis, en el infarto cerebral agudo, infarto agudo al miocardio y angina pectoris. Reptilase® se usa en el diagnóstico de desórdenes de coagulación sanguínea. 13,17

Eptifibatida: Heptapéptido cíclico sintético que mimetiza la acción del péptido KGD encontrado en el veneno de la serpiente de cascabel *Sistrurus miliarius barbouri*; se ha comercializado como Integrilin® ^{12,14} Es un inhibidor reversible de la agregación plaquetaria ¹¹ Por tanto, se usa para reducir el riesgo de un evento isquémico cardíaco aqudo.

Tirofibán: Es una versión modificada del anticoagulante de la víbora *Echis carinatus* y se conoce por su nombre comercial como Aggrastat®. Se utiliza en el tratamiento de infarto de miocardio e isquemia.^{13,15}

Toxinas obtenidas a partir del veneno de abejas y avispas

La variedad de los componentes presentes en el veneno de abejas y avispas, se ha utilizado para tratar enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide y tendinitis. Además, algunas investigaciones han determinado que estos venenos son ricos en moléculas neuroactivas que pueden considerarse para el desarrollo de nuevas drogas o para actuar como herramientas farmacológicas en el estudio del funcionamiento normal y patológico del SNC.¹⁶

Veneno de abeja y sus toxinas

Los extractos crudos exhiben una amplia variedad de moléculas farmacológicamente activas (aminas biogénicas, enzimas como fosfolipasa A2, melitina, apamina y sustancias que contienen nitrógeno). ¹⁶

A continuación, se mencionan las toxinas más estudiadas encontradas en los venenos de abeja.

Melitina: Péptido con una de las mejores actividades antitumorales; estimula la ruptura celular, causando lisis y muerte¹⁷; además, afecta las membranas de las organelas internas como mitocondrias, destruye las células tumorales mediante apoptosis a través de la activación de las caspasas y metaloproteinasas (MMP), afecta el potencial de membrana, estimula la agregación de proteínas en la membrana e induce la secreción de hormonas.¹⁸

Aplicaciones clínicas

Inflamación y enfermedades reumáticas. Tiene la capacidad de inhibir la enzima fosfolipasa 2, la cual es fundamental en la ruta metabólica de las prostaglandinas. Por ello es útil como antiinflamatorio. Apitox® es veneno de abeja purificado a partir de *Apis mellifera*, aprobado por la FDA para la aplicación subcutánea. ¹⁸

Aterosclerosis. La melitina tiene la capacidad de prevenir la expresión inducida por alta grasa de lipopolisac**á**rido de citoquinas inflamatorias y moléculas de adhesión.¹⁸

Cáncer. Entre los tipos cáncer que son objetivo de melitina están algunos tipos de leucemia, así como el cáncer renal, pulmonar, hepático, el de próstata, vejiga, y mama, donde la melitina es un inhibidor potente de cadmodulina (que tiene un papel importante en la proliferación celular).¹⁷

Apamina: Neurotoxina que bloquea de forma selectiva los canales de calcio dependientes de potasio (Sk) que se expresan en el sistema nervioso central, disminuyendo los efectos hiperpolarizantes; además, modula la plasticidad sináptica y la codificación de memoria.¹⁶

Estudios recientes indican que el uso de apamina protege a las neuronas nkl dañadas en la enfermedad de Parkinson, y restaura la función de las neuronas defectuosas.¹⁸

Veneno de avispa y sus toxinas

Mastoparan: Péptido anfipático que forma estructuras anfipáticas y ejerce la inducción a un cambio en la permeabilidad mitocondrial que afecta la viabilidad de la célula.¹⁸

Entre las principales aplicaciones, est**á** la actividad antimicrobiana, citotoxicidad de células tumorales (in vitro, se ha demostrado su actividad antitumoral)¹⁸ y actúa como antídoto de la neurotoxina botulínica A.¹⁶

Existe un análogo del mastoparan, el mitoparan, que se une selectivamente a moléculas de adhesión celular sobreexpresadas en tumores.¹⁸

Toxinas derivadas de caracol: conotoxinas

Los venenos de los caracoles cono marinos (Conus), se han catalogado como potentes moduladores de canales iónicos^{12,13} Estos presentan más de 200 componentes farmacológicamente activos

que se unen de forma específica a receptores de la membrana celular, canales iónicos y transportadores del sistema nervioso central.¹⁹

Ziconotida: Es la versión sintética del péptido de veneno MVIIA de la especie *Conus magus*. Fue aprobada por la FDA con la marca registrada Prialt®, para el tratamiento intratecal de los pacientes con dolor crónico severo que son refractarios a otras modalidades de tratamiento. Su administración prolongada no conduce al desarrollo de la adicción o tolerancia. ^{12,20,21}

Ziconitida es miembro en la nueva clase de drogas de los bloqueadores de canales de calcio sensibles al voltaje tipo N selectivos que controlan la neurotransmisión en muchas sinapsis.^{20,21}

Conotoxinas: Péptidos de 12-20 residuos de aminoácidos, que tienen como objetivo unirse a los receptores de acetilcolina de músculos y neuronas para actuar como antagonistas competitivos¹⁹ En las células pulmonares, los receptores de acetilcolina actúan como un mediador central en la activación de rutas metabólicas que estimulan el crecimiento, el progreso y la metástasis de los tumores. Por tanto, el bloqueo de esta señal resulta en muerte celular.¹⁹

Toxinas obtenidas de veneno de escorpión

Han presentado interacción específica con canales iónicos y se han utilizado para el desarrollo de inmunotoxinas con actividad, para el alivio del dolor y para controlar la dispersión del cáncer.¹³

Clorotoxin (Cltx): Es de los principios activos más destacados que se han encontrado en el veneno del escorpión *Leiurus quinquestriatus*, el cual inhibe la entrada de cloruro en la membrana de células de glioma con alta especificidad sin afectar la actividad de las células normales. Por tanto, es una molécula con gran potencial terapéutico.¹⁷

Venenos de escorpiones egipcios: Los venenos de las especies *S. maurus palmatus* y *A. australis* poseen actividades anti-VHC (virus de la hepatitis C), contra coronavirus, H5N1 influenza, virus de la hepatitis B, herpes simplex 1 y el virus de inmunodeficiencia humana.²²

Toxina derivada del veneno del lagarto monstruo de Gila (Heloderma suspectum)

La exenatida es una versión sintética de la exendina-4, una hormona que se encuentra en la saliva del monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*). La misma estimula la producción de insulina y tiene el potencial de tratar diabetes tipo 2 que no fue controlada con el uso de medicación oral¹³; en la actualidad se comercializa como Byetta®.¹⁵

Conclusiones

La extracción de toxinas de diversos venenos de microorganismos, plantas y animales ha brindado los insumos para el desarrollo de tratamientos eficaces y efectivos con selectividad a diversas patologías. Además, mediante el aislamiento de sustancias, se han podido identificar moléculas con un futuro prometedor en bioprospección y desarrollo de terapias dirigidas, evidenciando que dicha área tiene una gran proyección futura, aunque, en la actualidad, no se ha explotado todo su potencial.

Referencias

- Zhan C, Li C, Wei X, Lu W, Lu W. Toxins and derivatives in molecular pharmaceutics: Drug delivery and targeted therapy. Adv. Drug Deliv. 2015. Rev. 30. 18pp.
- Shapira A, Benhar I. Toxin-Based Therapeutic Approaches. Toxins 2010; (2): 2519-2583.
- Srivastava S, Luqman S. Immune-0-Toxins as the magic bullet for therapeutic purposes. Biomedical Research and Therapy 2015; 2(1):169–183.
- Kerkis I, Hayashi MA, Prieto da Silva AR, Pereira A, De Sá Junior PL, Zaharenko AJ, et al. State of the Art in the Studies on Crotamine, a Cell Penetrating Peptide from South American Rattlesnake. BioMed Research International 2014; 1: 9.
- Weidle UH, Tiefenthaler G, Schiller C, Weiss EH, Georges G, Brinkmann U. Prospects of Bacterial and Plant Protein-based Immunotoxins for Treatment of Cancer. Cancer Genomics & Proteomics 2014; 11: 25-38.
- Thell K, Hellinger R, Schabbauer G, Gruber, CW. Immunosuppressive peptides and their therapeutic applications. Drug Discovery Today 2014;19 (5):645-653.
- Gurnev, P., Nestorovich, E. Channel-Forming Bacterial Toxins in Biosensing and Macromolecule Delivery. Toxin 2014; 6: 2483-2540.
- 8. Duvic M, Talpur R. Optimizing denileukin diftitox (Ontak ®) therapy. Future Oncol 2008;4 (4):457-469.
- Lee MS, Koo S, Jeong DG, Tesh VL. Shiga Toxins as Multi-Functional Proteins: Induction of Host Cellular Stress Responses, Role in Pathogenesis and Therapeutic Applications. Toxins 2016; (77): 8.
- Calderón LA, Sobrinho JC, Zaqueo KD, de Moura AA, Grabner AN, Mazzi MV, et al. Antitumoral Activity of Snake Venom Proteins: New Trends in Cancer Therapy. BioMed Research International. 2014. 19 pp.
- King GF. Venoms as a platform for human drugs: translating toxins into therapeutics. Expert Opin. Biol. Ther 2011; 11(11):1469-1484.
- 12. Harvey AL. Toxins and drug discovery. Toxicon 2014;92: 193-200.
- Chaim OM, Trevisan-Silva D, Chaves-Moreira D, Wille ACM, Ferrer VP, Matsubara FU, et al. Brown Spider (Loxosceles genus) Venom Toxins: Tools for

- Biological Purposes. Toxins 2011;3: 309-344
- Sajevic T, Leonardi A, Krizaj I. Haemostatically active proteins in snake venoms. Toxicon 2011; 57: 627-645.
- Chhipa NMR, Chaudhari BG. Toxin as a medicine.
 Journal of Current Pharmaceutical Research 2012;
 9 (1): 11-18.
- 16. Silva J, Monge-Fuentes V, Gomes F, Lopes K, dos Anjos LD, Campos G, et al. Pharmacological Alternatives for the Treatment of Neurodegenerative Disorders: Wasp and Bee Venoms and Their Components as New Neuroactive Tools. Toxins 2015; 7: 3179-3209.
- 17. Heinen TE, de Veiga ABG. Arthropod venoms and cancer. Toxicon 2011; 57: 497–511
- Moreno M, Giralt E. Three Valuable Peptides from Bee and Wasp Venoms for Therapeutic and Biotechnological Use: Melittin, Apamin and Mastoparan. Toxins 2015; 7: 1126-1150.
- Oroz-Parra I, Navarro M, Cervantes-Luevano KE, Álvarez-Delgado C, Salvesen G, Sánchez-Campos LN, et al. Apoptosis Activation in Human Lung Cancer Cell Lines by a Novel Synthetic Peptide Derived from Conus californicus Venom. Toxin 2016; (38): 8.
- 20. McGivern JG. Ziconotide: a review of its pharmacology and use in the treatment of pain. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2007; 3(1): 69–85.
- Schmidtko A, Lötsch J, Freynhagen R, Geisslinger
 G. Ziconotide for treatment of severe chronic pain.
 Lancet 2010; 375: 1569–1577.
- 22. El-Bitar AM, Sarhan MM, Aoki C, Takahara Y, Komoto M, Deng L, et al. Virocidal activity of Egyptian scorpion venoms against hepatitis C virus. Virology Journal 2015; (12):47.

Factores climáticos determinantes del comportamiento epidemiológico del dengue en Costa Rica

Autor: Ramses Alfaro-Mora, PharmaD¹

Afiliación:

1. Cátedra de Química Medicinal, Escuela de Farmacia. Universidad Latina de Costa Rica.

2. Maestría en Enfermedades Tropicales, Universidad Nacional de Costa Rica.

Correspondencia: Escuela de Farmacia, Universidad Latina de

Costa Rica. Tel +506 2207-6000.

Email: ramses.alfaro@ulatina.net

Conflicto de interés: Ninguno

Resumen

I dengue es una enfermedad vectorial transmitida por los mosquitos del género Aedes, la cual se presenta en Costa Rica de forma reemergente desde el año 1993. Asociado a los cambios climáticos que sufre nuestro entorno, como resultado de la acción humana, es posible notar cómo los patrones epidemiológicos del mosquito vector del dengue han venido cambiando en Costa Rica, a lo largo de los últimos años posteriores a la reaparición de la enfermedad. La presente revisión constituye un acercamiento al comportamiento del dengue asociado a los nuevos patrones de distribución del vector como resultado del cambio climático.

Palabras Clave: Dengue, *Aedes*, cambio climático, vector

Introducción

El dengue es una enfermedad viral transmitida por un mosquito y posee el nivel de propagación más rápido del mundo. En los últimos 50 años, su incidencia ha aumentado 30 veces, con una creciente expansión geográfica hacia nuevos países.¹

Una buena parte del fenómeno visto en el comportamiento epidemiológico del dengue es consecuencia del cambio climático que sufre nuestro planeta, en general atribuido a la acción antropogénica. Durante muchos años, las sociedades humanas han alterado los ecosistemas locales y modificado los climas regionales. Esto ha llegado a tal punto, que la influencia del ser humano ha alcanzado una escala mundial, lo cual es reflejo del rápido incremento de la población en los últimos tiempos, del consumo de energía, de la intensidad de uso de la tierra, del comercio, de los viajes internacionales y de otras actividades humanas.²

En Costa Rica se puede citar, particularmente, el ejemplo del mosquito tigre (portador del virus del dengue), el cual ha llegado a expandir su hábitat, ya que este se limitaba a zonas cálidas y húmedas con menos de mil metros de altura, pero en los últimos años se ha observado también en la meseta central e incluso en regiones montañosas.³

El objetivo de la presente revisión es describir el comportamiento epidemiológico del dengue en Costa Rica, como consecuencia de la influencia que tiene el cambio climático sobre el vector de la enfermedad.

Patogenia del dengue

La transmisión del dengue es a través de la picadura de mosquitos infectados del género Aedes. Las principales especies transmisoras del virus del dengue son: Aedes aegypti, Aedes albopictus, Aedes scutellaris, Aedes africanus y Aedes luteocephalus⁴. De estos vectores, es importante recalcar que es la hembra la que porta y transmite al virus, ya que esta es hematófaga.

Entre la inoculación del virus por el *Aedes* y la aparición de los síntomas hay un lapso de 3 a 14 días, con un promedio de 7 días, siendo este el período de incubación de la enfermedad. El dengue se manifiesta por medio de la presencia de 4 grupos antigénicos o serotipos: DEN-1, DEN-2, DEN- 3 y DEN-4.⁵

Las hemorragias que se producen en el dengue son el producto de las lesiones en el endotelio vascular, de la trombocitopenia, de la disfunción de las plaquetas y de la alteración de los factores de coagulación.⁶

El periodo febril dura de 3 a 7 días, y el día de la defervescencia (día cero), el paciente evolucionará hacia la convalecencia o hacia el dengue hemorrágico. En los primeros días, suele aparecer exantema generalizado, con palidez de la piel al hacer presión sobre ella. Los pacientes pueden referir también artralgias, pero sin verdadera artritis detectable. La anorexia es característica y puede haber náuseas e incluso vómitos. La cefalea es frecuente y en ocasiones intensa y va acompañada de fotofobia y dolor retroorbitario.⁶

El mosquito Aedes albopictus, aunque no se ha relacionado con la trasmisión del dengue en las Américas, es el segundo vector de importancia para esta enfermedad en Asia y su monitoreo es de mucha importancia en nuestro continente. Esta especie de mosquito se ha propagado desde 1985

en varios países de América, incluyendo Costa Rica; el primer reporte aparece en un periódico de este país en 1998, que da de su presencia en la Virgen de Sarapiquí (Heredia). Otros sitios donde se tiene reporte de la presencia de este posible segundo vector son todos los cantones de la Región Huetar Caribe, en el cantón de Sarapiquí en Heredia, en el cantón de Corredores en la Región Brunca, en la localidad de la Carpio, en San José, en varias localidades de los distritos Ángeles y San Isidro de Peñas Blancas en la Región Occidente y en el cantón de San Carlos, en la Zona Norte⁷.

Epidemiología del dengue

El dengue es un virus transmitido por artrópodos (Arbovirosis), y quizá el de mayor importancia en humanos. Se estima que entre 2.500 y 3.000 millones de personas viven en áreas de riesgo para la transmisión de este agente. Hay 50 millones de infecciones al año, de las cuales 500 mil son del tipo hemorrágico, lo que causa que lleguen a morir cerca de 21 mil personas, en su mayoría niños.^{1,8}

En el periodo 2001-2007, en Centroamérica y México se reportaron 545.049 casos de dengue clásico (12,5% del total de dengue reportado en las Américas), 35.746 casos de dengue hemorrágico y 209 defunciones. Honduras, México y Costa Rica notificaron el número más alto de casos en este período; se identificaron DEN-1, 2 y 3. En el año 2008, Centroamérica y México reportaron 157.933 casos de dengue; entre ellos, 9.347 casos de dengue hemorrágico y 39 defunciones. Los países con más altas tasas de incidencia por 100.000 habitantes fueron Honduras (288,0), Costa Rica (255,2) y México (108,5).7

Desde 1993, el dengue se convirtió en una enfermedad reemergente en Costa Rica; ha tenido un comportamiento endémico en las costas del océano Pacífico y del mar Caribe, pero con el pasar de los años, se ha notado que poco a poco ha logrado infestar casi la totalidad del territorio nacional.

Años	Casos	Casos de dengue hemorrágico	Serotipos	Defunciones
1993	4.612	0	1	0
1994	13.929	0	1,3	0
1995	5.137	1	1,3	1
1996	2.309	2	1,3	1
1997	14.421	8	1,3	2
1998	2.628	0	1,3	0
1999	6.041	117	2	2
2000	4.908	5	1,3	0
2001	9.464	37	2	0
2002	12.251	27	1,2	0
2003	19.703	69	1,2	0
2004	9.408	11	1,2	0
2005	37.798	52	1	2
2006	12.052	76	1,2	0
2007	26.504	318	1,2	8
2008	8.212	65	1,2	2
2009	7.214	8	1,2,3	0
2010	31.484	21	1,2,3	4
2011	13.838	74	1,2,3	0
2012	22.243	54	1,2,3	0
2013	49.993	220	1,2,3	1
2014	11.140	4	1,2,3	0
2015	4.240	0	1,2,3	0
Total	329.529	1.169	1,2,3	23

Tabla 1. Notificación de casos, serotipos y defunciones de dengue en Costa Rica, entre los años 1993 y 2015. *A la semana epidemiológica 33. Fuente: Dirección de Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud e INCIENSA⁹

Entre el periodo de 1993 a 2015, se reportaron en el país 329.529 casos de dengue; de ellos, 1096 fueron dengue hemorrágico o grave, con un total de 23 fallecidos por esta enfermedad⁷. Los datos desglosados correspondientes a los reportes realizados en los años ya mencionados pueden ser observados en la tabla 1.

La necesidad de emplear la información climática para pronosticar brotes infecciosos inicia con el trabajo de Gill, en la India, en 1923, con el diseño de un sistema de pronóstico de aparición de malaria. El modelo se fundamentó en las mediciones de precipitación de lluvia y su impacto económico en la distribución de granos alimenticios y su potencial epidémico.¹¹

El cambio climático y su impacto en la transmisión vectorial

Desde el inicio de los tiempos, nuestro planeta ha estado en constante cambio, lo cual es evidente al estudiar las diferentes eras geológicas. Esto ha llevado a que a lo largo de los años, la biosfera manifieste muchos cambios capaces de explicar los procesos de presión selectiva, que marcan en buena medida la evolución de los organismos vivos de nuestro mundo. Entre las formas de adaptación más usuales, se encuentra la migración de especies hacia zonas que cuenten con un clima y un hábitat acorde con sus características.

Según el Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático (IPCC, por sus siglas en inglés), la temperatura del planeta aumentó 0,74°C en el periodo 1906-2005. Este rápido proceso de cambio climático que hoy vivimos no tiene causa natural. El IPCC afirma, con una incertidumbre científica mayor a 90%¹⁰ que su origen está en la actividad humana.

En el informe que emitió el IPCC en 2007, se preveía un aumento de entre 1,1°C y 6,4°C, en el periodo entre el año 2000 y el 2099; es de interés el hecho de que otras proyecciones indican un aumento de 4°C en 2055.¹⁰

Es importante recalcar que un grupo de enfermedades infecciosas que depende en buena medida de los cambios climáticos están asociadas al comportamiento vectorial. La distribución geográfica de las poblaciones de insectos vectores está relacionada con patrones de temperatura, lluvia y humedad. La elevación en la temperatura acelera la tasa de metabolismo en los insectos; además, se incrementan el desove y su frecuencia de alimentación de sangre (en el caso de insectos hematófagos).¹¹

Un aumento en las temperaturas propicia ambientes más favorables para la reproducción de vectores trasmisores del dengue, malaria y fiebre amarilla, aumentando las aéreas de distribución de estas enfermedades. Esto es correspondiente con la situación climática que sufre el país desde hace algunos años. En la tabla 2, se comparan dos periodos históricos de temperatura; el primero abarca los años desde 1961 hasta 1990 y el segundo desde 1991 hasta 2005. Dichos datos son coincidentes con la reemergencia de la enfermedad en el año 1993 y su creciente aumento a lo largo de los años posteriores, tal y como se observó en la tabla 1.

El clima y su influencia en el comportamiento epidemiológico del dengue

En los últimos años, se ha observado que el mosquito trasmisor *Aedes aegipty* ha aumentado su rango de dispersión, rompiendo las barreras altitudinales y térmicas. Inicialmente, el virus se presentó en comunidades de la costa pacífica del

Zona	Temperatura 1961- 1990	Temperatura 1991- 2005	Diferencia
Pacífico Norte	Máximo: 33,1	Máximo: 32,9	Máximo: -0,1
	Mínimo: 22,2	Mínimo: 22,6	Mínimo: 0,4
Pacífico Central	Máximo: 30,8	Máximo: 31,0	Máximo: 0,2
	Mínimo: 22,5	Mínimo: 22,8	Mínimo: 0,2
Pacífico Sur	Máximo: 31,8	Máximo: 31,9	Máximo: 0,1
	Mínimo: 22,5	Mínimo: 22,7	Mínimo: 0,2
Región Central	Máximo: 26,4	Máximo: 26,7	Máximo: 0,3
Occidental	Mínimo: 16,9	Mínimo: 17,9	Mínimo: 1,0
Región Central	Máximo: 22,9	Máximo: 22,3	Máximo: -0,6
Oriental	Mínimo: 13,0	Mínimo: 13,8	Mínimo: 0,8
Zona Norte	Máximo: 30,6	Máximo: 31,1	Máximo: 0,5
	Mínimo: 21,7	Mínimo: 21,8	Mínimo: 0,1
Región Caribe	Máximo: 30,1	Máximo: 29,4	Máximo: -0,7
	Mínimo: 21,7	Mínimo: 22,1	Mínimo: 0,4

Tabla 2. Diferencias climáticas observadas en Costa Rica, en los periodos 1961-1990 y 1991-2005. Elaboración propia. Fuente: Instituto Meteorológico Nacional 2008.12 (IMN)

país, especialmente en la provincia de Puntarenas. Luego se extendió al Caribe, se introdujo a la zona rural e incluso ha llegado a zonas elevadas y consideradas históricamente con temperaturas relativamente bajas en el Valle Central, en ciudades como San José y Cartago.¹³

El incremento en los casos de dengue y dengue hemorrágico en Costa Rica se asocia a una serie de factores, entre los que se puede mencionar un aumento en la densidad poblacional, la globalización del transporte (implica movilización de huéspedes y vectores) y un fenómeno de urbanización descontrolada; este último factor se puede asociar a una deficiencia en el acabado de las

viviendas y a las condiciones de vida que propician el hacinamiento, así como a la insuficiencia de servicios básicos como agua potable, salud y saneamiento.¹⁴

La ecología del vector (*Aedes aegypti*) lo ubica por debajo del rango de los 1.200 metros sobre el nivel del mar, aunque existen registros de brotes poco frecuentes a mayor altitud. Con respecto a los parámetros climatológicos, como precipitación pluvial y temperatura media anual, condicionados también por la altitud y latitud, el dengue se presenta con mayor intensidad en las zonas con temperaturas promedio por arriba de los 25 grados centígrados y mayor precipitación pluvial anual. 15

La influencia del hombre sobre el paisaje es lo que genera, en mayor medida, que el dengue al igual que otras enfermedades pueda subsistir y adaptarse de manera exitosa y acelerada a los ambientes que nosotros mismos hemos construido. Factores como la eliminación o desplazamiento de las zonas urbanas de los enemigos naturales de la especie vector, como los sapos, mantis, arañas y otros insectívoros propician la dispersión del mosquito. Además, el mal manejo de aguas estancadas, la falta de educación y la resistencia a los insecticidas, como los piretroides, a consecuencia de su uso indiscriminado, se suma a las condiciones predisponentes a que la enfermedad se mantenga en nuestro entorno.¹⁶

Conclusiones

El efecto del calentamiento global es responsable de una interacción compleja entre el huésped y el agente infeccioso. Para el humano, los cambios en el clima llevan a la inmigración, patrones de enfermedades, pérdidas de cosechas en el campo, y hambrunas en general. Todo esto disminuye la resistencia natural del huésped a las infecciones.

En el caso del dengue, es importante mantener un monitoreo constante de los patrones epidemiológicos de la enfermedad. reconocerse el papel que juega el hombre en los cambios climáticos y su influencia sobre el comportamiento vectorial. Por ello, se debe intentar establecer una mejor política, por parte de las autoridades competentes, para regular de mejor manera el crecimiento de las áreas urbanas y se le dé mayor importancia a la educación de la población en lo referente al efecto que tiene el mal manejo de los recursos naturales y la acumulación de desechos sólidos capaces de acumular aguas residuales, las cuales atraen al vector y permiten su reproducción.

También se debe recalcar que el uso indiscriminado de productos químicos, como los insecticidas piretroides, produce a largo plazo resistencia de los organismos contra los cuales fueron diseñados en un inicio.

Referencias bibliográficas

- OMS. Dengue: Guía para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. 2009. Disponible en: www.who.int/topics/ dengue/9789995479213_spa.pdf
- OMS. Cambio climático y salud humana Riesgos y respuestas. 2003. Disponible en: www.who.int/ globalchange/publications/en/Spanishsummary.pdf
- Gonzales J. El cambio climático y su efecto sobre los organismos. CEGESTI Exito Empresarial. 2014; 251:1-5. Disponible en: www.cegesti.org
- Ibañez S, et al. Los Vectores del Dengue en México: Una Revisión Crítica. Salud Pública de México. 1995. 37; S53-S63.
- Ocazionez R, et al. Serotipo, Patrón de Infección y Dengue Hemorrágico en Área Endémica Colombiana. Rev. salud pública. 2007. 9 (2):262-274
- Durán C, Lanza T, Plata J. Fisiopatología y diagnóstico del dengue. REV MED HONDUR. 2010. 78 (3):136-141.
- 7. MINSA. Análisis de la Situación de Salud en Costa Rica. 2014. Disponible en:
 - http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/analisis-de-situacion-de-salud/2618-analisis-de-situacion-de-salud-encosta-rica/file
- 8. Ávila M. Dengue. 2008; AMC, vol 50 (3): 128-130. Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo. oa?id=43411549001
- INCIENSA. 2015. Notificación de casos, serotipos y defunciones de dengue en Costa Rica entre los años 1993-2015 Disponible en: www.inciensa. sa.cr/
- Rodríguez M, Mance H. Cambio Climático: lo que está en juego. Foro Nacional Climático. 1° Ed. 2009. Disponible en: www.foronacionalambiental. org.co
- Meléndez H, Ramírez M, Sanchez B, Cravioto A. Cambio climático y sus consecuencias en las enfermedades infecciosas. Rev Fac Med UNAM. 2008; 51(5): 205-208.
- 12. Instituto Meteorológico Nacional. Clima Variación y Cambio Climático en Costa Rica. 2° Ed. 2008. Disponible en: http://www.cambioclimaticocr. com/multimedio/recursos/mod-1/Documentos/el_clima_variabilidad_y_cambio_climatico_en_cr_version_final.pdf

13. Guzmán L. El cambio climático causas, consecuencias y la reducción de riego de desastre de Cruz Roja Costarricense. 1° Ed. 2009. Disponible en:

www.cruzroja.or.cr

- Mena N, Troyo A, Bonilla R, Calderón O. Factores asociados con la incidencia de dengue en Costa Rica. Rev Panam Salud Pública. 2011; 29(4), 234-242.
- Bonilla E. Distribución Espacio-Temporal de la Fiebre Dengue en Costa Rica. Población y Salud en Mesoamérica. 2006; 3(2):1-8
- Zúñiga C, Peraza J, Hernández E. Abordando la problemática del dengue desde una perspectiva ambiental. Tecnología en Marcha. 2009; 22 (1): 81-89

Comentemos sobre Abraham Flexner y la reforma del modelo de educación médica de 1910

Autor: Bustos-Montero Daniel, MD¹

Afiliación: 1. Gerente Médico Franquicia Cardio-

metabólica Pfizer América Central y Caribe.

Correspondencia: Edificio Meridiano, Piso 7, Escazú, San José,

Costa Rica

Email: daniel.bustos@pfizer.com

Conflicto de interés: Ninguno

n los años previos a 1900, la educación médica en los Estados Unidos de América y Canadá se caracterizaba por un ser un modelo de escuelas de medicina con propietarios, con un panel pequeño de profesores compuesto por 6-8 médicos, cuyos éxito era medido según los resultados financieros que se obtenían por el ingreso de los alumnos; en otras palabras, la parte académica de la formación profesional pasaba a un segundo plano. De hecho, no existían requisitos de ingreso para los estudiantes que quisieran aprender el arte de la medicina.¹

Dichas escuelas contaban con un programa típico de formación que se dividía en dos periodos de 16 semanas cada uno, en los que los alumnos aprendían mediante clases magistrales y lecturas de los libros de texto de la época, situación que exigía la memorización de hechos innumerables de la medicina. La mayoría de las escuelas no contaban con laboratorios y, mucho menos, con un aprendizaje clínico de la profesión; no se encontraban afiliadas a una universidad y la investigación no era considerada como una actividad propia de la carrera.¹

Ante este panorama y la consecuente preocupación de los diferentes sectores relacionados de una u otra forma con la educación médica, la Fundación Carnegie para el Avance de la Enseñanza (Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching), en la figura de Henry Pritchett, decidió llevar a cabo un análisis sobre el estado de la formación médica en Estados Unidos y Canadá, en el año 1908.

Esta misión fue encomendada a Abraham Flexner, un joven profesor judío nacido en 1866, en Louisville, quien había desarrollado una filosofía educativa sofisticada, que enfatizaba en la importancia del aprender haciendo. Esta forma de pensar del profesor Flexner reflejaba la formación que recibió en la recién inaugurada Universidad Johns Hopkins, de la que se graduó y en la que fue influenciado por la visión del primer presidente de dicho centro académico, Daniel Coit Gilman, quien profesaba la investigación como la base y sustento de la formación universitaria.^{2,3}

Así las cosas, después de visitar ciento cincuenta y cinco (155) escuelas de medicina presentó, en 1910, su Informe sobre la educación médica en los Estados Unidos y Canadá: Un informe a la Fundación Carnegie para el Avance de la Enseñanza4, un texto que estremeció al sistema de educación médica de los citados países y que, hasta la fecha, sigue siendo un referente sobre el estado del arte al que toda escuela de medicina debe aspirar.

El principal aporte de Flexner radica en la discusión sobre los cinco (5) principios de la educación médica moderna, tomando como ejemplo la Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins -su alma mater- vigentes hoy día y los cuales se detallan a continuación.⁴

Positivismo médico: Describió la medicina como una disciplina experimental, regulada por las leyes de la biología general.

Requisitos de admisión rigurosos: Debido a que los cursos preclínicos corresponden a las ciencias, las escuelas de medicina necesitan establecer y reforzar los requisitos para ingresar a la carrera. Como mínimo, los estudiantes deben completar dos (2) años previos, con preparación en biología, química y física. Señala Flexner en su informe que una escuela de medicina no puede proveer entrenamiento en laboratorio y al lado de la cama del paciente en una mano y admitir muchachos crudos, sin entrenamiento en la otra. ⁴ (p22)

Método científico: Un método científico de pensamiento debe aplicarse en la práctica médica. Flexner se refería a la prueba de ideas con experimentos bien planificados en los que se pudiera obtener, cuidadosamente, hechos precisos. El médico practicante y el científico teórico están comprometidos en hacer lo mismo, aunque uno esté buscando lo correcto para la aberración digestiva del señor Smith y el otro esté localizando las funciones cerebrales de una rana. ⁴ (p92)

Flexner defendió su posición aduciendo que la adecuada aplicación del método científico para resolver el problema es la clave para que los médicos manejen la incertidumbre médica y que practiquen la profesión de la forma más costo efectiva.

Aprender haciendo: Para Flexner solo existe una forma confiable para que los estudiantes aprendan los hechos médicos y el método científico de pensamiento: pasar la mayoría del tiempo durante su formación en el laboratorio y en la clínica, y no en un anfiteatro, escuchando. Desde el lado pedagógico, la medicina moderna, como toda la enseñanza científica, es caracterizada por la actividad. El estudiante no solo observa, escucha

y memoriza; sino hace.4(p53)

Investigación original: Representa la actividad clave en el ideal de una escuela de medicina moderna, según Flexner, quien consideraba la investigación como una parte crítica, no solo por la generación de nuevo conocimiento, sino por la estimulación y el rigor crítico que la investigación puede ofrecer en la enseñanza.

Como consecuencia de las recomendaciones emitidas por el profesor Flexner en su reporte de 1910, hubo una disminución drástica de las escuelas de medicina, de modo que la cantidad bajó de 155 a solo 31. Estas últimas fueron las escuelas universitarias comprometidas con la investigación médica y la excelencia académica.^{1,4}

Si bien es cierto, en los años predecesores ya se había iniciado el debate sobre el entrenamiento médico, el Informe Flexner logró traer las preocupaciones sobre la educación médica a la discusión pública, motivando un movimiento social para mejorar la situación.

De esta manera, el mayor aporte del profesor Flexner fue el impacto que tuvo en moldear la escuela de medicina como una institución, pensamiento que sigue siendo la forma de enseñar la medicina.

Referencias

- Ludmerer KM. Understanding the Flexner Report. Acad Med 2010; 85: 193-196
- King LS. XX: the Flexner report of 1910. JAMA 1984; 251(8): 1079 –1086
- Markel H. Abraham Flexner and his remarkable report on medical education: A Century Later. JAMA 2010; 303 (9): 888-890.
- Flexner A. Report on medical education in the United States and Canada: A report to the Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching. New York, NY: The Carnegie Foundation; 1910. Bulletin No. 4.

Eventos recomendados

2016 Congreso Centroamericano de Cardiología Asociación Costarricense de Cardiología 18-20 agosto 2016

San José, Costa Rica

2016 Congreso Internacional de Hemostasia y Trombosis

Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología

11-13 agosto 2016,

Cancún, Quintana Roo, México

2016 Congreso Europeo de Cardiología Sociedad Europea de Cardiología 27-31 agosto, 2016 Roma, Italia

2016 ACC Latin America Conference 7-8 Octubre 2016 Ciudad de México, México

2016 Congreso Europeo de Oncología Médica Sociedad Europea para la Oncología Médica 7-11 Octubre 2016 Copenhagen, Dinamarca

2016 Congreso Iberoamericano de Alzheimer Asociación Costarricense de Alzheimer y otras Demencias Asociadas (ASCADA) 11-14 de Octubre, 2016

San José, Costa Rica

Lecturas recomendadas

Organización de Estados Iberoamericanos. Estado de la Ciencia: Principales indicadores de ciencia y tecnología iberoamericanos/interamericanos 2015. Disponible en http://www.oei.es/cienciayuniversidad/spip.php?article6288

World Health Organization. World Health Statistics 2016: Monitoring health for the sustainable development goals (SDGs).

Disponible en http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/

Instrucciones para el autor

Los manuscritos que se sometan a consideración para ser publicados en esta revista, deberán ajustarse a las consideraciones éticas y a los criterios técnicos establecidos en los "Requisitos uniformes para manuscritos sometidos a revistas biomédicas", desarrollados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

A continuación, se presentan los elementos esenciales que deberán contener los artículos:

Página de título:

Título: Debe incluir toda la información necesaria para su recuperación electrónica. No debe contener abreviaturas.

Autores: Nombre y apellidos del autor o autores y su afiliación institucional.

Nombre de departamento(s), institución(es) donde se realizó el trabajo.

Descargo de responsabilidad (si hay alguno).

Correspondencia: Nombre y dirección postal, número de teléfono y de fax del autor a quien se debe dirigir la correspondencia.

Fuentes de apoyo: Listado de quienes contribuyeron económicamente, con equipo, medicamentos u otros.

Título corto: Máximo 40 caracteres (incluyendo letras y espacios) en el pie de página de esta sección.

Cantidad de páginas, figuras y cuadros (si el artículo las posee).

A. Página de conflicto de interés: Consiste en una declaración de todos los potenciales conflictos de interés que puedan tener los autores. Para efectuar dicha declaración, puede usarse el formato ubicado en la siguiente dirección: http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf.

B. Cuerpo del manuscrito

Resumen: Esta sección debe proveer el contexto del estudio, así como su propósito, el procedimiento(s) básico(s), los hallazgos, las conclusiones y fuentes de apoyo. No deben usarse abreviaturas, referencias o notas al pie de página.

Introducción: Detalla el propósito del artículo (esto es, la naturaleza del problema y su importancia). Señala el objetivo o la hipótesis a ser comprobada. No debe, de modo alguno, incluir datos o conclusiones.

Métodos: Describe con claridad el diseño del estudio, los métodos de selección de participantes (si los hay), instrumentos, análisis de laboratorio, procedimientos y análisis estadísticos empleados.

Resultados: Presenta los resultados en secuencia lógica en el texto. Puede contener cuadros e ilustraciones. No deberán repetirse en el texto aquellos datos presentados en cuadros o ilustraciones. Los cuadros y las ilustraciones se numeran consecutivamente con números arábigos, y se presentan en forma individual, con el título centrado, y cualquier nota explicativa en la parte inferior. Las figuras e imágenes deberán ser de calidad profesional; cuando se trate de rayos X, patologías o escaneos, deberán acompañarse de sus respectivas unidades o marcas.

Discusión: Debe enfatizar los aspectos nuevos e importantes aportados por el estudio y las conclusiones que se pueden obtener con la evidencia disponible. No deberá repetirse la información brindada en otras secciones.

Referencias: Se sigue el sistema recomendado para revistas biomédicas (www.ICMJE.org). Deberán ser numeradas en forma consecutiva, según el orden en el que se mencionan por primera vez en el texto. Debe evitarse utilizar citas de comunicaciones personales o material no publicado (incluyendo tesis y material de conferencias); estas se pueden anotar entre paréntesis

El tamaño de los artículos debe ser de un máximo de 5 páginas (10 páginas en Word, letra arial 11, con interlineado de 1.5)

Los manuscritos (un original firmado y una copia en CD compatible con ambiente Windows) deberán ser enviados a la siguiente dirección:

Revista Perspectivas en Investigación

Instituto Pfizer para la Ciencia y la Investigación (IPCI)

Departamento Médico

Pfizer Zona Franca S.A.

Edificio Meridiano, Piso 7

Escazú, San José

P.O Box 10202-1000 San José

Costa Rica

Junto al manuscrito original, el autor deberá adjuntar la declaración de transferencia de derechos a la revista, cuyo formato está disponible en www.pfizercac.com, sección Revista Perspectivas en Investigación.



Impreso en Agosto 2016 • Printing Technique S.A. Costa Rica 800 ejemplares Edición: BRL Research Ltda.

