

Tabla 1 Valoración de la relación causal de una reacción adversa con un fármaco (algoritmo de Karch y Lasagna)

Criterio	Definida	Probable	Posible	Condicional
Secuencia temporal	Sí	Sí	Sí	Sí
Respuesta al fármaco conocida	Sí	Sí	Sí	No
Presencia de una explicación alternativa para la reacción	No	No	Sí	No
Mejora al retirar el medicamento	Sí	Sí	Sí o no	Sí o no
Reaparece al introducirlo	Sí	¿?	¿?	¿?

Tabla 2 Grado de hipertensión basado en síntomas y tensión arterial según los Criterios de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU

Grado	Síntomas y tensión arterial
0	Ninguno
1	Asintomático; transitorio (<24 h); incremento mayor de 20 mmHg de la tensión arterial diastólica o >150/100 mmHg si previamente estaba dentro de límites normales
2	Sintomático; recurrente o persistente (>24 h); incremento mayor de 20 mmHg de la tensión arterial diastólica o >150/100 mmHg si previamente estaba dentro de límites normales
3	Requiere más de un fármaco o más tratamiento intensivo que previamente
4	Crisis hipertensiva

pacientes que reciben dosis altas del quimioterápico, mayores de 75 años y pacientes diagnosticados de carcinoma renal. En el caso de HTA grado 2-3 de acuerdo con los Criterios de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. (tabla 2), se mantiene el tratamiento con bevacizumab y se instaura tratamiento antihipertensivo, mientras que en la HTA grado 4 (crisis hipertensivas) debe suspenderse el quimioterápico. No existen recomendaciones sobre qué antihipertensivos son los más adecuados para el manejo de la hipertensión inducida por bevacizumab^{3,6}.

Recientemente, las agencias de medicamentos de EE. UU. y Canadá han decidido suspender la indicación de bevacizumab para el tratamiento del cáncer de mama en cualquier combinación, debido a sus escasos beneficios y alto riesgo. En cambio, la Agencia Europea de Medicamentos mantiene aún la combinación de bevacizumab con paclitaxel y con capecitabina como una opción de tratamiento en este grupo de pacientes.

La cardiotoxicidad constituye uno de los efectos adversos más graves de los fármacos antineoplásicos, que puede llegar a limitar su utilización. Dado que el bevacizumab es un fármaco cada vez más utilizado en determinados tipos de cáncer, hay que estar alerta sobre los potenciales efectos a nivel cardíaco de este fármaco.

Bibliografía

- Dancey JE. Recent advances of molecular targeted agents: opportunities for imaging. *Cancer Biol Ther.* 2003;2:601-9.
- Grau JJ, Caballero M, Tagliapietra A. Nuevos fármacos antineoplásicos antidiana. Indicaciones clínicas en el tratamiento de tumores sólidos. *Med Clin (Barc).* 2011;137:370-6.
- Gressett SM, Shah SR. Intricacies of bevacizumab-induced toxicities and their management. *Ann Pharmacother.* 2009;43:490-501.
- Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol.* 2010;144:3-15.
- Zambelli A, Della Porta MG, Eleuteri E, De Giulì L, Catalano O, Tondini C, et al. Predicting and preventing cardiotoxicity in the era of breast cancer targeted therapies. Novel molecular tools for clinical issues. *Breast.* 2011;20:176-83.
- Syrigos KN, Karapanagiotou E, Boura P, Manegold C, Harrington K. Bevacizumab-induced hypertension: pathogenesis and management. *BioDrugs.* 2011;25:159-69.

F.J. Garcipérez de Vargas*, J.J. Gómez-Barrado, C. Ortiz, J. Mendoza, P. Sánchez-Calderón y G. Marcos

Servicio de Cardiología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fj.garci@hotmail.com

(F.J. Garcipérez de Vargas).

doi:10.1016/j.medin.2012.01.009

Correlación entre los niveles de TLR2 y TLR4 y la respuesta suprarrenal en pacientes traumáticos

Correlation between TLR2 and TLR4 levels and adrenal gland response in trauma patients

Ante una situación de estrés, el organismo presenta diferentes respuestas adaptativas, siendo característica

la activación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS)^{1,2}. Dicha respuesta se inicia en los núcleos paraventriculares con la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH), que a su vez estimula la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH), y finalmente, la producción de cortisol en el córtex de la glándula suprarrenal. Este sistema se encuentra íntimamente relacionado con el sistema inflamatorio¹. La activación de los receptores toll like (TLR) juega un papel importante en el inicio de la respuesta inmune innata³, incluso en pacientes críticos no sépticos⁴.

Algunos estudios experimentales sugieren una relación entre la respuesta inmune innata, evaluada por los niveles de TLR (especialmente TLR2 y TLR4) y la respuesta del eje HHS, estableciéndose así un circuito bidireccional entre ambos sistemas frente a la enfermedad⁵⁻⁸.

Postulamos que esta interacción puede ocurrir también en los pacientes críticos. Puesto que un estudio de nuestro centro determinó que los niveles de TLR2 y TLR4 se encontraban regulados al alza en pacientes traumáticos ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI)⁹, evaluamos la asociación entre los niveles de superficie de TLR2 y TLR4 como marcador de la respuesta inmune innata y la respuesta del eje HHS evaluada por niveles de cortisol total en pacientes traumáticos ingresados en la UCI.

Estudio prospectivo realizado en la UCI del Hospital Universitario Son Dureta (Illes Balears). El comité ético de les Illes Balears aprobó el estudio y se obtuvo el consentimiento informado del familiar más cercano. Las muestras se obtuvieron durante la realización conjunta de un estudio previamente publicado⁹.

Estudiamos 18 pacientes con politraumatismo con edad entre 18 y 75 años y trauma moderado o severo, evaluado por una puntuación en la *Injury Severity Score (ISS)* > 12 puntos. No se incluyeron pacientes embarazadas, pacientes con enfermedad autoinmune conocida ni pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento con corticoides, inmunosupresores u otros medicamentos con efectos conocidos sobre la producción de cortisol (etomidato, ketoconazol, etc.).

Se obtuvieron muestras de sangre periférica en las primeras 24 horas y al 7.º día tras el traumatismo. El grupo control incluyó 17 voluntarios (10 hombres) con una edad media de 28 ± 6 años. La expresión de TLR2 y TLR4 en la superficie de monocitos en sangre periférica se determinó mediante citometría de flujo (ver metodología detallada en referencia 9) y se midió como intensidad media de fluorescencia (MFI). Las cifras de cortisol sérico total se determinaron mediante un ensayo de inmunoquimioluminiscencia: cortisol (Advia, Centaour, Bayer, NY, USA). Los valores de normalidad en voluntarios no estresados en nuestro laboratorio son 4,3-24,4 µg/dL.

La media y la desviación estándar se emplearon en las variables continuas mientras que en las variables categóricas se reportan el número de pacientes y el porcentaje de

los mismos. Los niveles de cortisol y TLR2 y TLR4 se compararon con el grupo control empleando la t de Student y el test Mann-Whitney. La asociación entre el cortisol sérico total y los niveles de TLR se analizó con un análisis de regresión lineal. Un valor de $p < 0,05$ se consideró el nivel mínimo de significación estadística. Los datos se analizaron empleando el programa SPSS 17.0 (SPSS Inc, Chicago, EE. UU.).

La edad media de los 18 pacientes estudiados fue de 34,18 ± 12,7 años. Diecisiete eran hombres. La puntuación media en el *ISS* fue de 24,0 ± 11,8 puntos. Nueve pacientes presentaron traumatismo craneoencefálico, 6 precisaron cirugía emergente y 4 cursaron con shock hemorrágico. Diez pacientes presentaron alguna complicación infecciosa durante el ingreso. En total, precisaron ventilación mecánica durante 11,7 ± 13,9 días, la estancia media en la UCI fue de 17,5 ± 14,8 días y solo un paciente falleció en UCI.

Los niveles medios de cortisol en pacientes traumáticos fueron 18,6 ± 2,7 µg/dL al ingreso en UCI y 10,3 ± 6,8 µg/dL al 7.º día, comparados con 14,9 ± 7,4 µg/dL en el grupo control ($p = 0,26$ al ingreso y $p = 0,07$ al 7.º día respecto al grupo control). Los monocitos de los pacientes traumáticos presentaron una expresión de TLR2 de 8,4 ± 6,7 rmfi al ingreso en UCI y de 7,9 ± 7,4 rmfi al 7.º día, comparado con el grupo control que presentó una expresión de TLR2 de 4,5 ± 1,7 rmfi ($p = 0,06$ al ingreso y $p = 0,23$ al 7.º día respecto al control). La expresión de TLR4 en monocitos circulantes fue de 3,2 ± 4,1 rmfi al ingreso en UCI y de 3,6 ± 5,2 rmfi al 7.º día, comparado con el grupo control en el que fue de 0,8 ± 0,5 rmfi ($p = 0,04$ al ingreso y $p = 0,30$ al 7.º día respecto al control). Las figuras 1 y 2 muestran la asociación entre las cifras de cortisol sérico total y los niveles de superficie de TLR2 y TLR4 al ingreso en UCI y al 7.º día.

Aunque estudios experimentales sugieren una relación entre la expresión de los TLR y la respuesta del eje HHS en enfermedades inflamatorias⁵⁻⁸, y que los TLR se encuentran regulados al alza en los pacientes traumáticos ingresados en UCI⁹, nuestro estudio no mostró relación entre el sistema inmune innato y la respuesta HHS en pacientes traumáticos. Pensamos que la expresión de los TLR debería correlacionarse con la respuesta del eje HHS, especialmente en la fase crónica de la enfermedad crítica donde la activación del eje HHS recae en otros agentes (citoquinas, endotelina, etc.) además de la estimulación por la CRH y la ACTH^{1,2}. Sin embargo, nuestro estudio no mostró ninguna asociación,

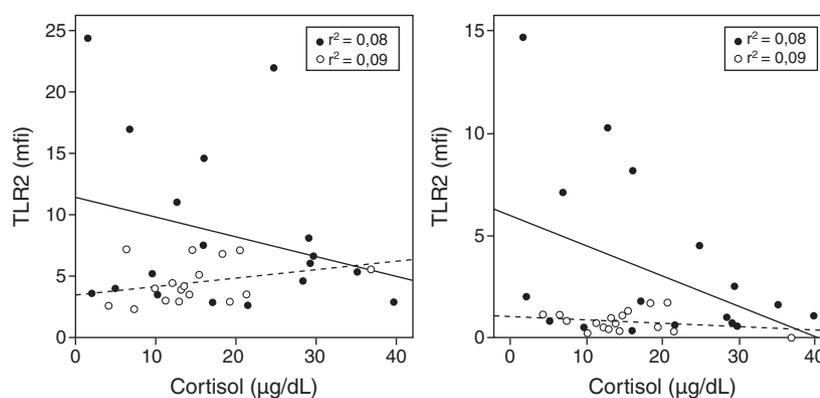


Figura 1 Análisis de regresión lineal entre los niveles de TLR2 y TLR4 en superficie de monocitos circulantes y el cortisol sérico total en pacientes traumáticos (puntos negros) y controles (puntos sin rellenar) al ingreso en UCI.

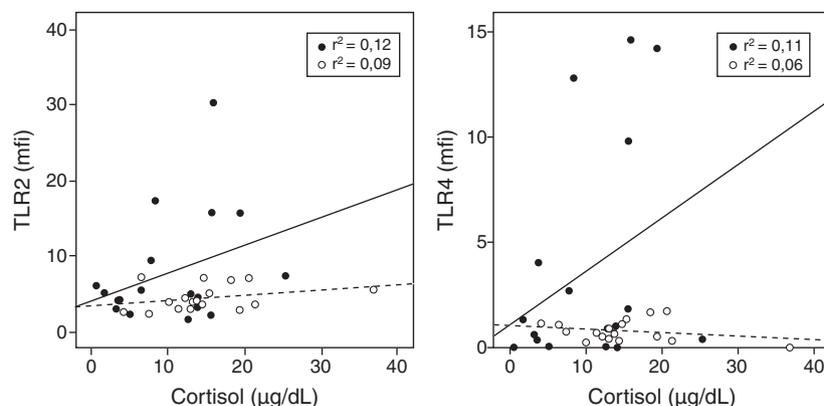


Figura 2 Análisis de regresión lineal entre los niveles de TLR2 y TLR4 en superficie de monocitos circulantes y el cortisol sérico total en pacientes traumáticos (puntos negros) y controles (puntos sin rellenar) al 7.º día tras el traumatismo.

ni en la fase aguda, cuando los pacientes presentaron un elevado perfil inflamatorio de acuerdo a sus elevados niveles de cortisol total, ni en la fase subaguda (una semana tras el traumatismo), donde los niveles de cortisol eran menores que en el grupo control. Por lo tanto, nuestros resultados no apoyan el papel de los TLR en la activación del eje HHS en las fases aguda o subaguda postraumática. No obstante, dado el bajo número de pacientes incluidos y que el método exacto para la evaluación del eje HHS es todavía motivo de controversia, no podemos alcanzar conclusiones definitivas.

Bibliografía

1. Venkataraman S, Munoz R, Candido C, Witchel SF. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007;8:365-73.
2. Tasker JG, Herman JP. Mechanisms of rapid glucocorticoid feedback inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Stress.* 2011;14:398-406.
3. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol.* 2001;2:675-80.
4. Lorne E, Dupont H, Abraham E. Toll-like receptors 2 and 4: initiators of non-septic inflammation in critical care medicine. *Intensive Care Med.* 2010;36:1826-35.
5. Kanczkowski W, Zacharowski K, Bornstein SR. Role of toll-like receptors and inflammation in adrenal gland insufficiency. *Neuroimmunomodulation.* 2010;17:180-3.
6. Bornstein SR, Ziegler CG, Krug AW, Kanczkowski W, Rettori V, McCann SM, et al. The role of toll-like receptors in the immune-adrenal crosstalk. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1088:307-18.

7. Zacharowski K, Zacharowski PA, Koch A, Baban A, Tran N, Berkels R, et al. Toll-like receptor 4 plays a crucial role in the immune-adrenal response to systemic inflammatory response syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:6392-7.
8. Kanczkowski W, Ziegler CG, Zacharowski K, Bornstein SR. Toll-like receptors in endocrine disease and diabetes. *Neuroimmunomodulation.* 2008;15:54-60.
9. Pérez-Bárcena J, Regueiro V, Crespí C, Pierola J, Oliver A, Llompart-Pou JA, et al. Expression of toll-like receptors 2 and 4 is upregulated during hospital admission in traumatic patients: lack of correlation with blunted innate immune responses. *Ann Surg.* 2010;251:521-7.

J.A. Llompart-Pou^{a,*}, J. Pérez-Bárcena^a, P. Marsé^a, G. Pérez^b, J.A. Bengoechea^c y J.M. Raurich^a

^a *Servei de Medicina Intensiva, Hospital Universitari Son Espases, Palma, Illes Balears, España*

^b *Servei d'Anàlisis Clíniques, Hospital Universitari Son Espases, Palma, Illes Balears España*

^c *Laboratory Microbial Pathogenesis, Fundació d'Investigació Sanitària de les Illes Balears (FISIB), and Program Host-Pathogen interactions, Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Respiratorias (CibeRes), Bunyola, Illes Balears, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanantonio.llompart@ssib.es (J.A. Llompart-Pou).

doi:10.1016/j.medin.2012.01.012

Inhalación de benzodiacepinas, un nuevo inhalante

Inhalation of benzodiazepines, a new inhaler

Sr. Director:

Presentamos el caso de un paciente varón de 40 años, recluso y politoxicómano. El paciente refiere llevar más de un año

sin consumir cocaína, heroína ni metadona aunque continúa fumando tabaco y cannabis. Como antecedentes personales destacan EPOC y trastorno psicótico no especificado en tratamiento con lorazepam, paliperidona (Invega®) y trazodona clorhidrato (Deprax®).

Acude a urgencias remitido por el médico del centro penitenciario refiriendo clínica de 8 días de evolución con tos, expectoración purulenta, disnea de esfuerzos y fiebre. A su ingreso presentaba aumento del trabajo respiratorio con crepitantes y sibilantes bilaterales en la auscultación pulmo-