



## Tacrolimus (FK506) en el tratamiento de la miastenia grave resistente a la prednisona. Resultados preliminares de 20 casos

**Sr. Editor:** El tacrolimus (FK506) es un potente agente inmunodepresor que inhibe selectivamente la activación de los linfocitos T colaboradores y la producción de la interleucina 2<sup>1</sup>. Con una eficacia entre 10 y 100 veces superior a la de la ciclosporina y con menos efectos secundarios, el FK506 se ha constituido en el fármaco inmunodepresor de elección en todo tipo de trasplantes<sup>2-4</sup>, e incluso se ha ensayado con éxito en múltiples enfermedades autoinmunes<sup>5-7</sup>. Se ha demostrado que el tacrolimus previene la inducción de miastenia grave experimental autoinmune en ratones<sup>8</sup>, pero todavía son esporádicas las publicaciones sobre pacientes con miastenia grave tratados con este fármaco<sup>9</sup>. Comunicamos los resultados preliminares de nuestra experiencia en el uso del tacrolimus para el tratamiento de pacientes con miastenia grave resistente a la prednisona. En nuestra serie hemos detectado una remisión completa de la enfermedad a los tres años de la timectomía en el 63% de los 387 pacientes sin timoma y tan sólo en un 16% de los 123 pacientes con timoma. Debido a la persistencia de la sintomatología miasténica grave y discapacitante residual después de la timectomía, en total 246 pacientes fueron tratados con prednisona, a dosis de 1,5 mg/kg a días alternos durante 3 meses, período tras el cual se inició una reducción lenta. En caso de reaparición de la clínica miasténica con la reducción de la dosis de prednisona o ante la presencia de efectos secundarios graves, se decidió entre los 6-12 meses la asociación con otro inmunodepresor durante 6-12 meses. En la década de los ochenta utilizamos la azatioprina, abandonada más tarde en favor de la ciclosporina debido a su débil y retardado efecto terapéutico (6-12 meses), su iatrogenia y la dificultad en la dosificación. Desde 1992 y en 199 pacientes bajo tratamiento con altas dosis de prednisona (superior o igual a 120 mg/48 h) fue necesario introducir la ciclosporina, nuestro fármaco inmunodepresor de elección, con la intención de obtener un mejor control de su enfermedad y lograr una reducción de la dosis de prednisona, así como su iatrogenia asociada. En el 86% de los pacientes bajo tratamiento con prednisona-ciclosporina se evidenció una clara mejoría clínica, pero gravada por un alto porcentaje de efectos secundarios. En 12 pacientes (6%) se pudo reducir la dosis de prednisona por debajo de 20 mg/48 h. Previa información y consentimiento, se incluyó en el estudio a 20 pacientes con miastenia, 6 varones y 14 mujeres, con una edad media de 39 (5) años en tratamiento con prednisona (60-90 mg/48 h) y ciclosporina (2-3 mg/kg/día y valores plasmáticos entre 80 y 120 nmol/ml). La ciclosporina fue sustituida por tacrolimus, a una dosis inicial de 0,1 mg/kg/día, que se modificó hasta alcanzar valores plasmáticos de 5-10 ng/ml, con una dosis oral de mantenimiento entre 2-6 mg/día, repartida en 2 tomas. En todos los casos, la miastenia era del grado II-B –según la clasificación de Osserman– con un tiempo de evolución posttimectomía superior a 3 años. El estudio anatomopatológico del timo puso de manifiesto diferentes grados de hiper-

plasia tímica en 14 casos y timoma –2 de ellos invasivos– en los otros seis.

Para valorar el efecto del tacrolimus sobre la enfermedad miasténica los enfermos fueron controlados clínica y analíticamente a los 3, 7, 15, 30, 60 y 90 días del inicio del tratamiento. Se determinaron los títulos de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina, antes y tres meses después de su introducción, y para cuantificar el grado de fuerza muscular se utilizó el test de valoración de la fuerza muscular<sup>10</sup>. También se registraron la tolerancia y los potenciales efectos secundarios derivados del uso del tacrolimus, así como la progresiva desaparición de los efectos secundarios al uso prolongado de altas dosis de glucocorticoides y de ciclosporina. Después de 3 meses de tratamiento los títulos de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina se negativizaron (< 0,2 nmol/l) en 7 pacientes, mientras que en otros 11 casos la reducción fue superior al 50% del valor inicial (27 [7] nmol/l en el grupo prednisona-ciclosporina frente a 6,7 [5] nmol/l en el grupo prednisona-tacrolimus;  $p < 0,01$ , por el test de Wilcoxon). De forma similar, y a partir del séptimo día, el test de valoración de la fuerza muscular, constató una mejoría progresiva de la fuerza muscular que alcanzó grado de significación estadística a los tres meses de iniciado el tratamiento con tacrolimus, (72 [5] frente a 96 [3] % de fuerza muscular, respectivamente;  $p < 0,001$ ). Paralelamente al incremento de fuerza muscular, las dosis de prednisona pudieron disminuirse de manera progresiva en todos los pacientes tratados con tacrolimus, siendo incluso suspendida por completo en 6 casos (70 [10]/48 h frente a 10 [5] mg/48 h de prednisona, respectivamente;  $p < 0,001$ ). Como resultado, la iatrogenia generada por la corticoterapia y la ciclosporina disminuyó de forma significativa en todos los pacientes (tabla 1). Incluso en 3 enfermos que presentaban una crisis miasténica con grave afección bulbar, pese al tratamiento con prednisona-ciclosporina, la sustitución de la ciclosporina por tacrolimus permitió controlar la crisis ambulatoriamente, hasta su progresiva desaparición alrededor del séptimo día de inicio del tratamiento.

TABLA 1

### Iatrogenia que presentaban los 20 pacientes bajo tratamiento con prednisona/ciclosporina y con prednisona/tacrolimus

Morbilidad	Prednisona/ciclosporina	Prednisona/tacrolimus
Obesidad	15	2
Hábito cushingoide	12	2
Acné	5	0
Hipertricosis	12	0
Hipertensión	11	1
Cefaleas	9	2
Temblor	6	1
Fatiga	7	0
Trastornos gastrointestinales	3	5
Edemas	6	0
Hipercolesterolemia	20	1
Amenorrea	2	1
Quemazón en manos y pies	11	0
Parestesias	6	0
Calambres	16	1
Hipertrofia gingival	7	0
Osteoporosis	12	6
Fracturas óseas	4	0
Síndrome depresivo	6	2
Litiasis renal	4	0
Nefrototoxicidad	6	0

Los efectos secundarios fueron de escasa entidad. A los 4 días del inicio del tratamiento con tacrolimus un paciente presentó alucinaciones visuales que desaparecieron a las 24 h de su supresión, pero que motivaron su exclusión del estudio. También, y de forma autolimitada, se detectaron diarreas y parestesias en 5 y 2 pacientes, respectivamente. Por otra parte, los sucesivos controles analíticos no evidenciaron alteración alguna hematológica, bioquímica u hormonal.

A la luz de los buenos resultados preliminares obtenidos con la introducción de tacrolimus en pacientes con miastenia resistente a la prednisona, hemos iniciado un estudio prospectivo y aleatorizado entre ciclosporina y tacrolimus que nos permita conocer en un futuro próximo el lugar que el tacrolimus puede ocupar en el tratamiento de la miastenia grave.

José M. Ponseti, José M. Fort,  
Eloy Espin y Manuel Armengol

Unidad Funcional de la Miastenia. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

- Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, et al. FK506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot* 1987; 40:1249-55.
- López-Gil JA, García Saiz M. FK506: ¿Un inmunosupresor para los años 1990? *Med Clin (Barc)* 1993;101:629-36.
- The US Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994;331:1110-5.
- Mayer AD, Dmitrowski J, Squifflet J-P. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicentre Renal Study Group. *Transplantation* 1997;64:436-43.
- Gremillion RB, Posever JO, Manek N, West JP, Vallen-Hoven RF. Tacrolimus (FK506) in the treatment of severe, refractory rheumatoid arthritis: initial experience in 12 patients. *J Rheumatol* 1999;26:2332-6.
- Jaffe IA. New approaches to the management of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19 (Suppl):2-8.
- Thomson AW, Carroll PB, McCauley J, Woo J, Abu-Elmagd K, Starzl TE et al. FK 506: a novel immunosuppressant for treatment of autoimmune disease. *Springer Semin Immunopathol* 1993; 14:323-44.
- Yoshikawa H, Iwasa K, Satoh K, Takamori M. FK506 prevents induction of rat experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmunity* 1997;10:11-16.
- Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, Yogi K, Mukai E, Sobue G et al. A Multicentered Clinical Open Trial of FK506 (Tacrolimus) in Steroid-Resistant Myasthenia Gravis. *Ann Neurol* 2000;48: 270.
- Ponseti JM. *Miastenia gravis. Manual terapéutico*. Barcelona. Springer Verlag Ibérica, 1995; p. 165.



## Jóvenes gitanos delincuentes: crecimiento y estado de nutrición a su ingreso en un centro de reforma juvenil

**Sr. Editor:** Es conocido que el pueblo gitano tiene un estilo de vida y unas ideas sobre el concepto de salud y enfermedad peculiares. Además, es reactivo a la captación para cuida-

dos preventivos, suele tener menor acceso a los servicios sanitarios, además de presentar un estado de salud más pobre que el resto de la población<sup>1</sup>. También es sabido que los jóvenes delincuentes que ingresan en un centro de reforma presentan una alta prevalencia de problemas médicos, entre los que se incluyen los trastornos de crecimiento y nutrición<sup>2</sup>.

El objetivo del presente estudio es evaluar el crecimiento y estado de nutrición de una serie de jóvenes gitanos en el momento de su ingreso, por orden judicial, en un centro de reforma juvenil de nuestro entorno sociopolítico y sanitario por haber cometido actos delictivos.

Durante el período de tiempo comprendido entre 1995-2000 ingresaron 148 varones adolescentes de etnia gitana, con una edad media (desviación estándar [DE]) de 15,2 (1,1) años (límites: 13-17 años). A su ingreso se realizó una exploración física completa, que incluía la evaluación del desarrollo puberal (estadios de Tanner) y la evaluación del crecimiento y estado de nutrición (método antropométrico) siguiendo técnicas aceptadas internacionalmente para estudios auxológicos<sup>3</sup>. Se determinaron el peso (kg), la talla (cm) y el perímetro braquial (cm), se calculó el índice de masa corporal (IMC = peso actual [kg]/talla actual<sup>2</sup> [m]) y, a través del programa operativo Sanutrin v 1.0. Novartis Nutrition que utiliza los estándares de referencia elaborados por Hernández et al<sup>4</sup>, se calculó el índice nutricional (IN = [(peso actual [kg]/talla actual [cm])/(peso P<sub>50</sub>/talla P<sub>50</sub>)] × 100). La medición de los parámetros antropométricos la realizó siempre el mismo investigador (error intraobservador no significativo [test de la t de Student]), por la mañana, entre las 11:00 y las 13:00 h. El material técnico utilizado consistió en una báscula Seca (fracciones de 100 g) con tallímetro Seca incorporado y cinta métrica milimetrada inextensible. A través del programa operativo StatView 4.0, se realizó la estadística descriptiva de los parámetros e índices antropométricos evaluados. Los datos obtenidos se compararon con los estándares normales de referencia elaborados por Hernández et al<sup>4</sup>. Para el estudio comparativo se calculó la puntuación Z normalizada (*standard deviation score* o *Z-score*), valorando las desviaciones típicas que se alejan nuestros datos de los valores medios de referencia para edad y sexo. La existencia de diferencias significativas se calculó mediante la comparación de dos medias independientes (test de la t de Student no apareado), con un nivel de significación exigido para  $p < 0,05$ .

La comparación de los parámetros e índices antropométricos determinados en el grupo de los adolescentes gitanos delincuentes con los estándares normales de referencia no mostró diferencias estadísticamente significativas y el valor medio del índice nutricional se encontró dentro del intervalo de la normalidad (IN = 90-110). Sin embargo, el análisis individualizado de los parámetros e índices antropométricos determinados evidenció en 23 adolescentes (15,5%) un trastorno del crecimiento y/o de la nutrición, siendo el desarrollo puberal en todos ellos normal. El 4,7% de los jóvenes gitanos delincuentes presentaba retraso de crecimiento (talla < P<sub>3</sub>), el 2% presentaba malnutrición aguda (peso, perímetro braquial e IMC < P<sub>3</sub>, IN < 90), el 4,1% presentaba malnutrición crónica (talla, peso y perímetro braquial < P<sub>3</sub>, IMC < P<sub>10</sub>, IN < 90) y el 4,7% presentaba obesidad (peso > P<sub>97</sub>, perímetro braquial > P<sub>90</sub>, IMC > P<sub>95</sub>, IN > 120).

Los porcentajes de los trastornos de crecimiento y nutrición observados en el grupo de adolescentes gitanos delincuentes son superiores a los esperados en la población normal y muy similares a los observados en una población de adolescentes delincuentes de su mismo entorno pero de etnia no gitana<sup>5</sup>. De cualquier forma, estos resultados surgen de la comparación de una población de adolescentes de etnia gitana con unos estándares nacionales normales de referencia, en cuya elaboración desconocemos la participación porcentual de esta etnia. Para determinar con mayor exactitud si los datos obtenidos del crecimiento y estado de nutrición del grupo estudiado difieren significativamente de los de su propia etnia, sería preciso disponer de estándares nacionales de referencia de la población gitana para su comparación. Basándonos en las características sociosanitarias conocidas del pueblo gitano<sup>1</sup> y de los jóvenes delincuentes<sup>2</sup>, pensamos que las causas probables de los trastornos de crecimiento y/o nutrición que presentan el grupo estudiado de adolescentes gitanos delincuentes son la escasez de nutrientes por falta de recursos socioeconómicos, los malos hábitos dietéticos, los trastornos de la conducta alimentaria propios de la adolescencia, un estilo de vida con conductas de alto riesgo para la salud (p. ej., abuso de tabaco/drogas/alcohol) y la existencia previa de malos tratos, negligencias, abandono y/o enfermedades crónicas<sup>5-7</sup>.

Estudios recientes sugieren que problemas conductuales como la conducta agresiva y antisocial y la delincuencia juvenil pueden estar asociados con deficiencias nutricionales<sup>7-9</sup>. Por ello, consideramos que el tiempo que permanezcan estos adolescentes en custodia representa una oportunidad única para intentar paliar estos trastornos y para proporcionar educación general sanitaria y nutricional a esta población de alto riesgo<sup>10</sup>.

Gonzalo Oliván Gonzalvo

Servicios de Pediatría y Adolescencia. Instituto Aragonés de Servicios Sociales. Departamento de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Gobierno de Aragón.

- Hajioff S, McKee M. The health of the Roman people: a review of the published literature. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 864-869.
- Joseph-DiCaprio J, Farrow J, Feinstein RA, Morris RE, Nesmith JD, Persing RE et al. Health care for incarcerated youth. Position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2000; 27: 73-75.
- Hernández M, Sánchez E. Valoración del estado de nutrición. En: Hernández Rodríguez M, editor. *Alimentación infantil* (2.ª ed.). Madrid: Díaz Santos, 1993; 11-23.
- Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz E, Sánchez E et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Orbeago. Madrid: Garsi, 1988.
- Oliván G. The health profile of Spanish incarcerated delinquent youths. *J Adolesc Health* (en prensa).
- Eisenstein E. Chronic undernutrition during adolescence. *Ann NY Acad Sci* 1997; 817: 138-161.
- Story M, Neumark-Sztainer D. Diet and adolescent behavior: is there a relationship? *Adolesc Med* 1998; 9: 283-298.
- Rosen GM, Deinard AS, Schwartz S, Smith C, Stephenson B, Grabenstein B. Iron deficiency among incarcerated juvenile delinquents. *J Adolesc Health Care* 1985; 6: 419-423.

- Schoenthaler SJ, Bier ID. The effect of vitamin-mineral supplementation on juvenile delinquency among American schoolchildren: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Alter Complement Med* 2000; 6: 31-35.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Adolescence. Health care for children and adolescents in the juvenile correctional care system. *Pediatrics* 2001; 107: 799-803.

## CARTAS AL EDITOR



### Status epilepticus no convulsivo: manifestación inicial excepcional de hipertiroidismo

**Sr. Editor:** En los pacientes con hipertiroidismo, especialmente con enfermedad de Graves, las manifestaciones neuropsiquiátricas son frecuentes e incluyen temblor, ansiedad, confusión, agitación intensa e incluso evolución al coma<sup>1</sup>. La epilepsia es una manifestación rara pero posible del hipertiroidismo grave. Presentamos un caso de enfermedad de Graves que comenzó en forma de *status epilepticus* no convulsivo.

Varón de 50 años, fumador ocasional de puros, sin otros hábitos tóxicos ni enfermedad previa de interés que, conduciendo su vehículo por una zona urbana, colisionó a baja velocidad contra un árbol. Según testigos presenciales, antes del choque realizó movimientos extraños con el coche. El paciente abandonó el vehículo por su propio pie; se encontraba confuso, sin traumatismo craneal ni corporal aparente, y fue trasladado a nuestro hospital por el servicio municipal de urgencias. A su llegada se encontraba con adecuado nivel de conciencia, orientado en el espacio y parcialmente desorientado en el tiempo, con amnesia de lo ocurrido aquel día, inatento, con respuestas confabulatorias, sin alteraciones de la memoria remota; el resto de la exploración neurológica fue normal. El paciente estaba afebril, con una presión arterial de 130/80 mmHg y una frecuencia cardíaca de 120 lat/min; se encontraba rítmico y eupnéico, y en la auscultación cardíaca presentaba un soplo sistólico II/VI en ápex, siendo el resto de la exploración física normal. La hematología y bioquímica generales fueron normales. Se realizó una tomografía computarizada (TC) craneal que no evidenció alteraciones. El paciente quedó en observación en el área de urgencias, realizándose la mañana siguiente un electroencefalograma (EEG) de 16 canales que puso de manifiesto una actividad de fondo beta, con presencia de numerosas descargas de actividad paroxística de duración variable entre 2 y 12 s, constituidas por complejos irregulares de punta polipunta onda de unos 3,5 Hz, con intervalos libres de 5 s a 1,5 min entre ellas; en todo momento el paciente presentó un adecuado nivel de conciencia, sin movimientos anormales y colaboró adecuadamente en la realización de la exploración. Interrogada su mujer, refirió que el paciente había perdido 7-10 kg de peso en los 2 meses previos, y que le había encontrado «raro y despistado» en las 2 semanas previas, con episodios de sudación profusa. El paciente ingresó en otro servicio, se realizó una resonancia magnética (RM) craneal que tampoco evidenció alteraciones y otras pruebas que descartaron posibles etiologías de la epilepsia. Se inició tratamiento con ácido valproico (800, 600 y 800 mg), y se repitió el EEG a los 4 días, que evidenció actividad beta de distribución generalizada y simétrica en áreas homólogas, y en cuatro ocasiones (en dos de ellas en relación con maniobras de hiperventilación) actividad paroxística generalizada constituida por complejos regulares de punta polipunta de 3,5 Hz, de unos 2 s de duración, mientras el paciente permanecía consciente en todo momento y sin clínica acompañante. Se interpretó que existía

una clara mejoría respecto del estudio previo. El paciente fue dado de alta con el diagnóstico de *status epilepticus* no convulsivo probablemente idiopático. A los 25 días del alta el paciente acudió de nuevo a urgencias refiriendo mayor pérdida de peso, astenia intensa, intolerancia al calor, náuseas y vómitos incoercibles y diarrea acuosa (7-9 deposiciones al día), por lo que fue ingresado para su estudio. En la exploración física se objetivó que el paciente estaba afebril, con presión arterial 120/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 70 lat/min, eupneico, con un peso de 55 kg, altura 170 cm; destacaba un exoftalmos moderado bilateral, un bocio de pequeño tamaño difuso y un temblor posicional de las cuatro extremidades; además, se auscultó de nuevo el soplo cardíaco. Los parámetros hematológicos y bioquímicos fueron de nuevo normales. La determinación de la función tiroidea fue la siguiente: tiroxina ( $T_4$ ) total 22,9  $\mu\text{g/dl}$ ,  $T_4$  libre 5,4 ng/dl y hormona estimuladora del tiroides (TSH) inferior a 0,03  $\mu\text{U/ml}$ . Se realizaron determinaciones de: anticuerpos antitiroglobulina 68,2 U/ml, anticuerpos antimicrosomales superiores a 3.000 U/ml e inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides (TSI) 263,6 U/l. La gammagrafía tiroidea puso de manifiesto bocio difuso discreto. El paciente fue diagnosticado de hipertiroidismo primario por enfermedad de Graves, y se inició tratamiento con metimazol (10 mg/8 h), con lo que remitió toda la clínica hipertiroidea. Se repitió un EEG que fue normal. Un año después el paciente se encuentra subjetivamente bien, eutiroideo y sin que haya habido datos de actividad epiléptica; se ha mantenido el tratamiento con ácido valproico durante este período.

Revisada la bibliografía sobre el tema (Medline 1966-2001, palabras clave: «*status epilepticus*», «*hyperthyroidism*», «*thyrotoxicosis*») encontramos 17 casos descritos de crisis epilépticas (parciales y generalizadas) como manifestación del hipertiroidismo, tanto en niños como en adultos<sup>2-6</sup>, siendo la forma de inicio de la endocrinopatía en nueve de ellos. Sólo en cuatro se describe un *status epilepticus*<sup>2-5</sup>, y no se ha descrito previamente el *status* no convulsivo como manifestación relevante inicial del hipertiroidismo. La causa de las crisis epilépticas en estos pacientes no está completamente aclarada, observaciones en humanos y experimentales en animales sugieren que se debe a un efecto directo de las hormonas tiroideas sobre el tejido cerebral, que influiría sobre la actividad de la sodio-potasio adenosinofosfatasa, provocando una alteración en la concentración del sodio intraneuronal, e induciendo una reducción del umbral para las crisis epilépticas<sup>2,7</sup>. Otros autores han sugerido un efecto de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo de las catecolaminas, aumentando la excitabilidad neuronal<sup>1,7</sup>. En los casos recogidos en la bibliografía las crisis se controlaron de forma favorable con el tratamiento antitiroideo<sup>2,6</sup>, por lo que es importante mantener una alta sospecha clínica en sujetos con crisis de nueva aparición y prestar especial atención a los síntomas y signos acompañantes, de modo que se evite un diagnóstico retrasado, como en el caso presentado, o la equivocación inicial del mismo<sup>8</sup>. El hipertiroidismo se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas de causa no aclarada, por lo que puede estar justificada la determinación urgente de los valores de hormonas tiroideas para un diagnóstico temprano de esta enfermedad potencialmente grave, pero con un tratamiento bien establecido y muy eficaz.

Francisco López-Medrano<sup>a</sup>,

M. Eugenia García Gil<sup>a</sup>, Pilar Ruiz Valdepeñas<sup>b</sup>  
y Juan Manuel Guerra Vales<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

1. Tonner DR, Schlechte JA. Neurologic complications of thyroid and parathyroid disease. *Med Clin North Am* 1993; 77: 251-263.
2. Jabbari B, Huott AD. Seizures and thyrotoxicosis. *Epilepsia* 1980; 21: 91-93.
3. Safe AF, Griffiths KD, Maxwell RT. Thyrotoxicosis crisis presenting as status epilepticus. *Postgrad Med J* 1990; 66: 150-152.
4. Radetti G, Dordi B, Mengarda G. Thyrotoxicosis presenting with seizures and coma in two children. *Am J Dis Child* 1993; 147: 925-927.
5. Rangel-Guerra R, Martínez HR, García P, Sagastegui-Rodríguez JA, Villarreal JZ, Infante JA. Epilepsia y tirotoxicosis en un niño de cuatro años. *Rev Inv Clin* 1992; 44: 109-114.
6. Primavera A, Brusa G, Novello P. Thyrotoxic encephalopathy and recurrent seizures. *Eur Neurol* 1990; 30: 186-188.
7. Aiello DP, DuPlessis AJ, Pattishall EG, Kulin HE. Thyroid storm presenting with coma and seizures in a 3-year-old girl. *Clin Pediatr Phila* 1989; 28: 571-574.
8. Mayer DC, Thorp J, Baucom D, Spielman FJ. Hyperthyroidism and seizures during pregnancy. *Am J Perinatol* 1995; 12: 192-194.



### Ensayos clínicos: el placebo en el tratamiento de la osteoporosis y en la prevención de las fracturas vertebrales

**Sr. Editor:** Los postulados de la emergente medicina basada en la evidencia recomiendan que los estudios realizados con nuevos fármacos sean a doble ciego, aleatorizados y con un grupo control que sólo reciba placebo para, de esta manera, poder atribuirles objetivamente su actividad terapéutica<sup>1</sup>.

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más común, que afecta a un 30-36% de las mujeres posmenopáusicas occidentales y cuya complicación más temida es la fractura ósea. Aunque puede producirse cualquier fractura, la más frecuente es la vertebral, cuya prevalencia se calcula en un 12-20%<sup>2</sup> y que suele causar dolor de espalda, cifosis y disminución de la capacidad respiratoria, así como sensación de incapacidad con disminución de la autoestima, entre otros síntomas. Todo ello lleva a un deterioro de la calidad de vida de los pacientes<sup>3</sup>, que empeora al aumentar el número de fracturas. Se ha establecido que la existencia de una fractura vertebral en las mujeres posmenopáusicas incrementa por sí misma en 5 veces el riesgo de sufrir otras nuevas respecto a las no fracturadas.

En los últimos años se ha producido un extraordinario avance en la prevención y el tratamiento de las fracturas vertebrales osteoporóticas, y se han publicado los resultados de varios ensayos clínicos efectuados con diferentes fármacos: alendronato, risedronato, raloxifeno y calcitonina, que reducen de forma importante la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, que oscila entre el 41 y el 50%<sup>4-7</sup>. Aunque los resultados de estos estudios no son comparables entre sí, dado que la metodología utilizada fue diferente, sí se observó en todos ellos que en los grupos que tomaban placebo se produjo un aumento en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, entre un 10 y un 16%.

Conociendo estos datos, nos preguntamos si es ético seguir empleando placebo (calcio y vitamina D) como tratamiento del grupo control en futuros ensayos clínicos sobre osteoporosis.

Aceptamos que un ensayo clínico fiable debe seguir los principios de la medicina basada en la evidencia antes mencionados, pero de ninguna manera podemos permitir que la aplicación de los criterios que guían una investigación «seria» ocasionen en las mujeres que son objeto de estudio la aparición de nuevas fracturas vertebrales, con las consecuencias antes mencionadas y con el agravante de que éstas son irrecuperables. Por tanto, creemos que es necesaria la utilización de un fármaco que tenga al menos un «cierto efecto» en la reducción de la tasa de nuevas fracturas vertebrales y que los nuevos fármacos que se estudien demuestren ser claramente superiores a éste con lo que, al mismo tiempo, evitaremos que las pacientes continúen sufriendo fracturas en la misma proporción que lo hacen al recibir sólo placebo.

Por ello, desde aquí proponemos que en los futuros estudios sobre osteoporosis y fracturas vertebrales se emplee el etidronato como «fármaco placebo» para el grupo control, el cual, según un reciente metaanálisis<sup>8</sup>, parece tener ese «cierto efecto» reductor en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales. De esta forma, los futuros fármacos estudiados para el tratamiento de la osteoporosis deberían demostrar más eficacia en la prevención de fracturas que el etidronato asociado a calcio y vitamina D, y los pacientes incluidos en el grupo control tendrían al menos una mínima protección frente a ellas.

M.J. Gómez de Tejada<sup>a</sup>, D. Hernández<sup>b</sup>  
y M. Sosa<sup>a</sup>.

<sup>a</sup>Universidad de Sevilla. Departamento de Medicina Interna. Hospital de la Macarena. Servicio de Medicina Interna. Sevilla.

<sup>b</sup>Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Hospital Universitario Insular. Servicio de Medicina Interna. Unidad Metabólica Ósea. Las Palmas de Gran Canaria.

1. Sackett DL, Straus S, Richardson S, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM (2.<sup>a</sup> ed.). London: Churchill Livingstone, 2000.
2. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010-8.
3. Navés Díaz M, Díaz López JB, Rodríguez Rebollar A, Gómez Alonso C, Díaz Corte C, Cannata Andía J. Efecto de la fractura vertebral sobre la calidad de vida relacionada con la salud en población asturiana mayor de 54 años. *Med Clin (Barc)* 2001; 116:533-5.
4. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-44.
5. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Sella M et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;282:1344-52.
6. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
7. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000;109:267-76.
8. Cranney A, Guyatt G, Krollick N, Welch V, Griffith L, Adachi JD et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2001;12:140-51.