

SIIC publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados.
SIIC publica artigos originais e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, especialmente convidados.
SIIC publishes original and novel manuscripts written by prestigious researchers who have been specially invited.

Micobacterias no tuberculosas recientemente identificadas en humanos

The University of Texas Health Center at Tyler, Tyler, EE.UU.



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com



Barbara Brown-Elliott, Columnista Experta de SIIC
Senior Research Scientist, Mycobacteriology, Department of Microbiology, The University of Texas Health Center at Tyler, Tyler, EE.UU.

Abstract

Historically, the taxonomy of the nontuberculous mycobacteria (NTM) has relied upon the grouping of organisms based on phenotypic characterizations, DNA-DNA homology studies, and chemotaxonomic studies which analyze mycolic acids and fatty acids by methods including high performance liquid chromatography (HPLC), gas liquid chromatography (GLC), and thin layer chromatography (TLC). Unfortunately, few laboratories were equipped to perform these studies. For the past two decades, however, the comparison of relatedness of the 16S rRNA gene sequence has become the standard for new species identification. The ease with which this is performed and compared to established species maintained in public data bases has resulted in a dramatic increase in the number of NTM species. New species are being described each year, and the number of NTM species is now almost 100. The present article summarizes some salient laboratory and clinical identifying characteristics of these newly described species.

Al disminuir el uso de métodos menos eficientes y confiables para la identificación de las micobacterias no tuberculosas (MNT), tales como las tasas de crecimiento y pigmentación, y el análisis bioquímico, y al surgir técnicas moleculares más exactas y cuantificables, el número de especies de MNT reconocidas está aumentando rápidamente.¹

En el centro de esta nueva taxonomía genotípica de MNT está el gen ARNr 16S, una secuencia de aproximadamente 1 500 nucleótidos codificada por el ADN ribosómico (ADNr) 16S. Si bien es un gen altamente conservado dentro del genoma de las micobacterias, hay segmentos de nucleótidos que varían entre especies. Dos regiones hipervariables, conocidas como regiones A y B, que corresponden a las posiciones 130-210 y 430-500, respectivamente, de *Escherichia coli*, son los sitios de diferenciación entre la mayoría de las especies de micobacterias.^{1,2}

La proteína de shock térmico de 65 kDa (hsp 65) también está altamente conservada en el genoma de las micobacterias, pero muestra mucha mayor diversidad alélica que el gen ARNr 16S. Una porción variable de este gen, una secuencia de 441 pb también conocida como fragmento Telenti,^{2,3} está siendo utilizada para secuenciamiento o análisis de patrón de enzima de restricción por PCR (ARP) como otra forma de comparación molecular de especies.

Otros métodos de laboratorio que han facilitado mucho la identificación de nuevas especies incluyen la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, *high performance liquid chromatography*), la cromatografía de gas-líquido (GLC, *gas liquid chromatography*), y la cromatografía de capa fina (TLC, *thin layer chromatography*), que analizan los ácidos micólicos y los ácidos grasos de la pared celular.⁴

Los análisis de cultivos y bioquímicos, y las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana aún son usados en la identificación de las MNT, especialmente entre las especies de micobacterias de crecimiento rápido (MCR).

Resumen

Históricamente, la taxonomía de las micobacterias no tuberculosas (MNT) ha dependido del agrupamiento de organismos basado en caracterizaciones fenotípicas, ensayos de homología ADN-ADN, y estudios quimiotáxonomicos que analizan los ácidos micólicos y los ácidos grasos a través de métodos que incluyen la cromatografía líquida de alta resolución, la cromatografía gas-líquido y la cromatografía de capa fina. Desafortunadamente, hay pocos laboratorios equipados como para poder realizar estos estudios. Sin embargo, durante las últimas dos décadas, la comparación de la relación de las secuencias genéticas del ARNr 16S se ha transformado en el estándar para la identificación de nuevas especies. La facilidad con que se la puede realizar y comparar con especies establecidas en bases de datos públicas produjo gran incremento en el número de especies de MNT. Cada año se detectan nuevas especies, y actualmente el número de MNT es de casi 100. El presente artículo resume algunas características clínicas y de laboratorio sobresalientes de las especies recientemente descritas.

Micobacterias no pigmentadas de crecimiento rápido

El *Mycobacterium mucogenicum*, antes llamado microorganismo tipo *M. chelonae* u OTMC, fue reconocido por primera vez en 1982 como el responsable del brote de peritonitis en dos unidades de diálisis.⁵ En 1995, fue oficialmente bautizado como *M. mucogenicum*.⁶ Esta especie se encuentra más frecuentemente como contaminante en las muestras respiratorias. Sin embargo, también se ha informado infección a nivel de los catéteres venosos centrales, y es la situación en la que con más frecuencia se cita a esta especie como patógena. En una serie de 20 casos de enfermedades clínicas causadas por *M. mucogenicum*, 9 (45%) fueron de la sangre y catéteres de pacientes con vías centrales infectadas. La especie es sensible a muchas drogas incluyendo aminoglucósidos, cefoxitina, claritromicina, quinolonas, imipenem, linezolid, y generalmente sulfonamidas. La susceptibilidad a las tetraciclinas es variable. Taxonómicamente, la especie tradicionalmente se caracteriza por su susceptibilidad a cefalotina.⁷ El patrón de HPLC se caracteriza por dos grupos de picos separados. Recientemente, el análisis de secuencia del gen ARNr 16S mostró que una de las cepas examinadas tenía una discordancia de 40 bases dentro de la región hipervariable B. De igual modo, se notó más de un patrón ARP de hsp.¹

Mycobacterium goodii (así denominada por Robert Good, ex director del *Mycobacteriology Branch of the Centers for Disease Control and Prevention [CDC]*) es uno de los dos miembros recientemente descritos del grupo de *M. smegmatis*. En una serie de 28 infecciones por *M. goodii*, 12/28 (43%) fueron infecciones de heridas postraumáticas; 21% fueron casos de neumonía lipoidea, y otro 21% se asoció a sepsis por catéter e infecciones de heridas quirúrgicas.⁸

Con el uso de técnicas bioquímicas y de cultivo convencionales, los cultivos de *M. goodii* están estrechamente relacionados con *M. smegmatis* en casi el 80% de los casos. Su característica fenotípica más distintiva es la lectura negativa de arilsulfatasa a los 3 días y la habitual pigmentación tardía amarilla, luego de 10-14 días de incubación.⁹ Los cultivos de *M. goodii* tienen un pa-

Participó en la investigación: Richard Wallace Jr.MD, The University of Texas Health Center at Tyler

trón de HPLC, una secuencia 16S y un patrón ARP hsp 65 únicos. Los cultivos son susceptibles a amikacina, tetraciclinas, imipenem, quinolonas, sulfonamidas, y etambutol. Al igual que otros miembros del grupo *M. smegmatis*, son típicamente resistentes a claritromicina. La prueba de susceptibilidad en discos a tobramicina puede ser útil en la identificación fenotípica de la especie. Un tamaño de zona intermedio (11-30 mm) no coincide con el de los cultivos de *M. smegmatis* que tiene zonas > 30 mm, ni con el tercer miembro de este grupo, *M. wolinskyi*, que tiene zonas ≤ 10 mm.⁸

M. wolinskyi, llamada así por Emanuel Wolinsky, un pionero en los estudios de MNT, es la segunda especie nueva que se debe reconocer dentro del grupo de *M. smegmatis*. En cultivos y análisis bioquímicos convencionales, *M. wolinskyi* es similar a *M. smegmatis*. La alta concentración inhibitoria mínima (CIM) de tobramicina (2-8 µg/ml) distingue a esta especie de otros miembros del grupo *M. smegmatis*. Si bien los cultivos de *M. wolinskyi* tienen perfiles de HPLC similares a los de *M. smegmatis*, *M. wolinskyi* se caracteriza por picos más altos en el primer grupo.^{1,8}

Por hibridación ADN-ADN, los cultivos están más relacionados con *M. mageritense*. Al igual que esta cepa, *M. wolinskyi* carece de la inserción de citosina en la hélice 10 dentro de la región hipervariable A del gen ARNr 16S. El ARP hsp 65 divide a la cepa en dos subgrupos únicos.¹

M. immunogenum es el nombre que se da a una MCR recientemente descrita, similar a *M. abscessus* y *M. chelonae*, pero con un patrón ARP hsp 65 único. El organismo crece en forma óptima a 25-30 °C. Por análisis de secuencia de ARNr 16S, los cultivos se diferencian fácilmente de *M. chelonae* y *M. abscessus*. *M. immunogenum* tiene dos copias del operon ADNr (a diferencia de *M. chelonae* y *M. abscessus*, que tienen una sola).^{1,10}

M. immunogenum se asoció por primera vez a una neumonitis por hipersensibilidad con líquidos contaminados con metales entre trabajadores de una planta industrial.¹¹ Posteriormente se asociaron cultivos de *M. immunogenum* con pseudobrotes respiratorios a partir del agua de broncoscopios contaminados, úlceras corneanas, líquido sinovial, drenajes cutáneos, sangre, y catéteres.¹⁰

La susceptibilidad a antibióticos es similar a *M. chelonae*, excepto por la resistencia a tobramicina. Los cultivos son generalmente susceptibles a amikacina y claritromicina, y resistentes a ciprofloxacina, doxiciclina, cefoxitina, y sulfametoxazol.¹⁰

M. mageritense fue recuperada por primera vez en 1997 de cultivos de esputo de cinco pacientes en España.¹² A fines de 2002, Wallace y col. informaron de seis cultivos de esputo, lavado bronquial, sangre, drenaje sinusal, y dos infecciones de heridas quirúrgicas de pacientes en EE.UU., recuperados entre los años 1999-2000.¹³

Bioquímicamente, los cultivos eran similares a los miembros sorbitol positivos del tercer complejo biovariable *M. fortuitum* (positivo para uso de manitol e inositol) excepto por su capacidad de utilizar ramnosa como fuente de carbono.^{1,13,14} *M. mageritense* se caracteriza en la región B del ADNr 16S, por una secuencia diferente de la que comparten otros organismos relacionados con *M. smegmatis*. La comparación de las secuencias del gen ARNr 16S, hsp 65 y sod A identifica a este grupo entre los miembros del complejo *M. fortuitum* y las MCR termorresistentes, incluyendo el grupo *M. smegmatis*. También se caracterizan por un patrón HPLC único.¹

Al igual que otras MCR clínicamente importantes, los cultivos de *M. mageritense* son resistentes a la mayoría de las drogas antituberculosas incluyendo isoniazida, etambutol, capreomicina, y D-cicloserina. Además, los cultivos son susceptibles a las quinolonas y al sulfametoxazol, tienen una susceptibilidad variable o intermedia a cefoxitina, amikacina y doxiciclina, y son resistentes a tobramicina y claritromicina.¹³

El tercer complejo biovariable *Mycobacterium fortuitum* fue reconocido por primera vez en 1966 por Brönicke, que dividió a los cultivos del grupo *M. fortuitum* en tres subgrupos basados en los patrones de utilización de carbohidratos.¹⁵ Posteriormente, Pattyn y col. renombraron a los subgrupos como *M. fortuitum* biovariante *fortuitum*, *M. fortuitum* biovariante *peregrinum*, y un tercer grupo biovariante sin nombre.¹⁶

Sobre la base de la utilización de sorbitol y varias otras características, a los miembros del grupo de la tercera biovariante no

nominada se los designó como tercera biovariante de *M. fortuitum*, sorbitol positivo, y tercera biovariante de *M. fortuitum*, sorbitol negativo.¹⁴ Por análisis de secuencia de ADNr 16S, ambos grupos son heterogéneos, y por estudios comparados ADN-ADN, se sospechó que habían dos o más variedades presentes. Actualmente, se han demostrado cinco especies diferentes,¹⁷ habiéndose propuesto los nombres de *M. bonicke* y *M. porcinum* para la mayoría del grupo sorbitol negativo, y *M. houstonense* para el grupo sorbitol positivo.^{17,18}

Se recuperaron especímenes del tercer complejo biovariante de muestras respiratorias, sangre, heridas, catéteres, e infecciones de tejidos blandos.^{14,17,18}

Si bien *M. porcinum* fue reconocido por Tsukamura¹⁹ como agente causal de linfadenitis en los cerdos ya en 1983, no fue hasta hace poco que se demostró por estudios de secuenciación de ADNr 16S que esta especie es totalmente idéntica a algunos miembros del tercer complejo biovariante sorbitol negativo de *M. fortuitum*.¹⁸ Todos los miembros del tercer grupo biovariante sorbitol negativo tienen patrones de susceptibilidad a antibióticos similares, con CIM intermedias o susceptibles a cefoxitina y claritromicina, en contraste con miembros del grupo sorbitol positivo (*M. houstonense*), que son resistentes a claritromicina y cefoxitina.^{14,18}

MCR pigmentadas

Mycobacterium elephantis fue descrita en 2000 por Shojaei y col. a partir de un absceso pulmonar letal en un elefante.²⁰ Posteriormente, Turenne y col. informaron de 11 casos en seres humanos en Canadá, 10 de esputo y uno de un ganglio linfático cervical.²¹ Si bien la patogenicidad del cultivo en las muestras respiratorias es cuestionable, parece ser cierto que el que se recuperó a partir del ganglio linfático fue indicador de infección real.^{1,21} Por secuencia de ADNr 16S y ARP de hsp 65, los cultivos son únicos. Por sus características bioquímicas y de cultivo se asemejan a *M. flavescens*.¹

Varias otras especies de MCR se agregaron a los grupos pigmentados y no pigmentados. Las especies que sólo se informaron por una única cepa, o cuya patogenicidad es dudosa o nula, sólo serán mencionadas en forma concisa. Entre las MCR pigmentadas, *M. novocastrense* sólo fue aislada en una ocasión a partir de una lesión granulomatosa.²² Las especies MCR no pigmentadas que han sido denominadas en base a una sola cepa incluyen a *M. neworleansense*,¹⁷ *M. brisbanense*,¹⁷ *M. concordense*,¹⁷ *M. hassiacum*,²³ y *M. septicum*.^{17,24,25} Todas las especies con excepción de *M. hassidium* parecen ser definitivamente patógenas. Las especies no pigmentadas de patogenicidad cuestionable o no patógenas incluyen a *M. alves*,²⁶ *M. brumae*,²⁷ *M. confluens*,²⁸ y *M. holsaticum*.²⁹ *M. chlorophenicum*,³⁰ *M. frederiksbergense*,³¹ *M. hodleri*,³² *M. madagascariense*,³³ *M. murale*,³⁴ y *M. venbaalenii*³⁵ son todas MCR pigmentadas que hasta el momento sólo se aislaron del ambiente y no se consideran patógenas.

Micobacterias de crecimiento lento no pigmentadas

Mycobacterium branderi fue descrita originalmente en 1995 en una colección de nueve cepas de micobacterias de crecimiento lento.³⁶ Los cultivos se caracterizaron bioquímicamente y por análisis de lípidos y se determinó que eran posiblemente un nuevo grupo de microorganismos (el grupo Helsinki). Posteriormente, el organismo fue denominado *M. branderi*, por Eljas Brander, ex director del Tuberculosis Laboratory of the National Public Health Institute en Helsinki, Finlandia, responsable de la recolección de cepas. Por cromatografía de capa fina, la composición de ácidos micólicos es similar a la de las especies de crecimiento lento incluyendo al complejo *M. avium* (CMA), y *M. scrofulaceum*, siendo los patrones GLC y HPLC idénticos a los de *M. celatum*. *M. branderi* puede distinguirse del CMA por una prueba de arilsulfatasa positiva y de *M. shimoideri* por una prueba de hidrólisis Tween 80 negativa. En los cultivos en agar Middlebrook 7H10 se puede diferenciar *M. branderi* de *M. xenopi* tomando como criterios la presencia de colonias lisas y con forma de cúpula, aumento del crecimiento a 25 °C y la falta de pigmento.^{1,36}

Los cultivos originales de un paciente con enfermedad pulmonar cavitaria eran susceptibles a etambutol, estreptomina, etionamida y capreomicina, pero resistentes a las rifamicinas e isoniazida.³⁶ Otro cultivo aislado de una infección ulcerativa en las manos fue

tratado en forma exitosa con ciprofloxacina, trimetoprima-sulfametoxazol y claritromicina.^{37,38}

M. genavense fue descrita por Bottger y col.³⁹ en 1993 a partir de más de 30 cepas en pacientes con sida en Suiza. Es probablemente la especie más conocida entre la lista de las MNT.

Si bien puede haber escaso crecimiento en agar Middlebrook 7H10 suplementado con micobactina J o sangre humana, la mayoría de las cepas sólo crecen en medios líquidos.⁴⁰ Dados los exigentes requerimientos de esta especie para su cultivo, se sabe poco acerca de sus características fenotípicas. GLC, TLC y HPLC pueden ayudar en la diferenciación de esta especie, pero la identificación definitiva se logra en forma óptima usando métodos moleculares junto con las características de crecimiento y los requerimientos nutricionales especiales. La secuencia de ADNr 16S es idéntica a la de *M. simiae* y las micobacterias relacionadas.⁴¹

La documentación clínica muestra la patogenicidad obvia para personas infectadas con HIV y para las aves. La especie puede ser responsable de enfermedad localizada y diseminada y los casos letales son comunes.^{39,41}

Las pruebas de susceptibilidad son un problema debido a los exigentes requerimientos para su crecimiento, y no se pudo establecer cuál es el mejor tratamiento. Sin embargo, las politerapias que incluyen claritromicina parecen ser más efectivas que las que no la incluyen.⁴²

M. heidelbergense fue descrita en 1997 en un niño con linfadenitis recurrente.⁴³ Los análisis bioquímicos no son concluyentes y el patrón HPLC se asemeja mucho al de *M. malmoense*, *M. simiae*, y *M. intermedium*.⁴³

Por análisis de ADNr 16S, *M. heidelbergense* comparte homología completa con *M. simiae* y se relaciona filogenéticamente con *M. malmoense*. El patrón ARP hsp 65 puede ser usado para distinguir a las tres especies.⁴³

La escasez y contradicción de los datos de susceptibilidad indican que se necesita más información antes de poder establecer recomendaciones terapéuticas.

Haas informó que las cepas originales eran susceptibles a la mayoría de los agentes antituberculosos (es decir, isoniazida, rifampicina, y etambutol); sin embargo, Pfyffer informó posteriormente de cepas resistentes a todas las drogas antituberculosas de primera y segunda línea.⁴²⁻⁴⁴

M. triplex es un nuevo grupo de microorganismos que recuerda al CMA y a *M. simiae* con las pruebas bioquímicas convencionales y características de crecimiento.⁴⁵ Se han recuperado cultivos de esputo, ganglios linfáticos, y líquido cefalorraquídeo⁴⁶ y, recientemente, del líquido pericárdico y peritoneal en personas que recibieron trasplantes hepáticos.¹

El análisis HPLC muestra varios patrones en este grupo de organismos, que recuerdan mucho a *M. simiae* y CMA, por lo que se les dio el epónimo «SAV» como abreviatura por *M. simiae* y CMA. El análisis comparativo de secuencias del gen ADNr 16S demostró que los organismos son nuevas especies diferentes. Si bien el análisis bioquímico no es definitivo, las especies pueden también ser identificadas por el patrón ARP hsp 65 y la secuencia 16S.⁴⁷ Adicionalmente, la sonda para ácido nucleico, específica para CMA (AccuProbe, GenProbe, Inc; San Diego, CA) es no reactiva con esas cepas. Las pruebas de susceptibilidad fueron limitadas, pero la mayoría de los cultivos parecen ser resistentes a los agentes antituberculosos.¹ Recientemente se informó de cultivos susceptibles a claritromicina.⁴⁸

Micobacterias de crecimiento lento pigmentadas

Mycobacterium bohemicum fue reconocida en 1998 en muestras de esputo de un paciente con tuberculosis pulmonar.⁴⁹ El nombre del cultivo hace referencia a la República Checa, donde se lo recuperó por primera vez. Posteriormente, se ha examinado un gran grupo de cepas de ganglios linfáticos, piel y esputo.^{50,51} Estos estudios sugieren que *M. bohemicum* debe ser considerado como patógeno y que el agua natural es uno de los reservorios de la infección.¹

Se ha sugerido que *M. bohemicum* puede contener dos diferentes perfiles de ácidos micólicos. Por HPLC, *M. bohemicum* es similar a CMA y *M. scrofulaceum*, y los análisis bioquímicos no son concluyentes. Por GLC, los cultivos se asemejan a *M. interjectum*. Por lo tanto, se recomienda su identificación molecular.¹ La información acerca de susceptibilidad es escasa y

la mayoría de las cepas deben ser estudiadas antes de poder hacer recomendaciones de tratamiento.

M. celatum fue descrita por primera vez por Butler y col. en 1993.⁵² Bioquímicamente, los cultivos son similares a CMA y *M. xenopi* excepto en que crecen poco a 45 °C.⁴²

Se sabe que algunas cepas tienen reacción cruzada con la sonda comercial de ADN para *M. tuberculosis* debido a la presencia de una desigualdad en un nucleótido en el segmento corto del ARNr 16S que es el blanco de la sonda.⁵³ Sin embargo, el examen cuidadoso de los patrones HPLC puede diferenciar a *M. celatum* de las otras especies similares y por lo tanto se recomienda la evaluación por HPLC o de la secuencia de ARNr 16S para la identificación definitiva.^{1,52}

Sólo hay información limitada de susceptibilidad además de la resistencia confirmada a rifampicina.⁵² Se informó que los cultivos son sensibles a amikacina, estreptomina, etambutol, rifabutina, claritromicina, y quinolonas.^{54,55}

M. conspicuum fue responsable de infecciones en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo sida e inmunodeficiencias celulares.

Bioquímicamente, el organismo es más bien inerte y único entre las otras micobacterias. De hecho, se le dio el nombre *M. conspicuum* por esa razón. Por HPLC la especie se asemeja a *M. terrae* aunque los perfiles son diferenciables por comparación. Si bien hasta la fecha se han recuperado pocas cepas, la falta de crecimiento a 37 °C pudo haber hecho que se subestimara el número de cultivos.^{1,56}

La información de susceptibilidad es escasa, pero Springer y col. informaron que tres cultivos eran susceptibles a ciprofloxacina, amikacina, rifabutina, clofazimina, y claritromicina, con resultados susceptibles o intermedios para etambutol, kanamicina, isoniazida, estreptomina, y ofloxacina, pero resistente a rifampicina y pirazinamida.⁵⁷

M. heckeshornense fue descrita en 2000 a partir del aislamiento repetido a lo largo de 5 años de un paciente inmunocompetente con enfermedad pulmonar crónica bilateral en la clínica Heckersorn, en Berlín.⁵⁷ También se obtuvo un cultivo idéntico a partir de otro paciente con enfermedad pulmonar, lo que sugiere fuertemente la patogenicidad de la especie.

Los patrones HPLC fueron prácticamente indistinguibles de *M. xenopi* y los resultados de la GLC y TLC clasificaron al organismo dentro del grupo *M. xenopi-botniense*. La identificación definitiva por 16S y análisis de secuencia espacial de ADNr 16S y 16S-23S determinó la identidad del organismo.^{1,57}

Bioquímicamente, estos cultivos termorresistentes son negativos a la arilulfatasa de 3 días.

Con el método de proporción de agar se observó que los cultivos son susceptibles a los agentes antituberculosos, ciprofloxacina y claritromicina.⁵⁷

M. interjectum se recuperó originalmente a partir de un niño con linfadenitis crónica en Bélgica, y posteriormente de tres pacientes en Australia.^{58,59,60}

Fenotípicamente, *M. interjectum* se asemeja a *M. scrofulaceum* y el patrón TLC de los ácidos micólicos es similar a CMA y *M. scrofulaceum*. Por HPLC, se pueden obtener dos patrones diferentes de *M. interjectum*.¹ El ADNr 16S muestra estrecha relación con *M. simiae* y otras especies «intermedias» entre las de crecimiento rápido y las de crecimiento lento.¹ El nombre del organismo se refiere a su posición filogenética entre ambos grupos de micobacterias.⁵⁸ También se ha sugerido que la prevalencia de esta especie pudo haber sido previamente subestimada debido a su identificación errónea como *M. scrofulacea*. Los datos de susceptibilidad son escasos, pero la especie parece ser sensible a rifampicina aunque resistente a etambutol e isoniazida.

M. intermedium también es denominada así por la posición filogenética de la especie entre las MCR y las micobacterias de crecimiento lento.⁶¹ Se identificó la primera cepa en un paciente con enfermedad pulmonar crónica. Bioquímicamente la especie es similar a *M. asiaticum*. Sin embargo, las diferencias en la morfología de las colonias distingue a ambas. Por TLC, la especie no puede ser diferenciada de *M. simiae*, *M. malmoense* y *M. genavense*. Por HPLC, la especie presenta un patrón distintivo.¹ La secuencia de nucleótidos en el análisis de ADNr 16S se superpone a la de *M. simiae* y especies relacionadas de crecimiento lento. Se informó que los primeros cultivos eran susceptibles a

múltiples agentes, incluyendo ciprofloxacina, amikacina, rifabutina, clofazimina, y claritromicina. Los cultivos tuvieron sensibilidad intermedia a etambutol, kanamicina, isoniazida, y estreptomina, y resistencia a rifampicina. Sin embargo, hay poca información de susceptibilidad y se necesitan más datos antes de poder establecer el tratamiento óptimo.⁴²

M. lentiflavum fue descrita en 1996 cuando se recuperaron múltiples cultivos de especímenes clínicos.⁶² Los cultivos mostraron un crecimiento lento a 22-37 °C y pigmentación amarilla, las dos características de las que deriva el nombre de la especie. La TLC y la GLC no son definitivas, y los patrones de la TLC son similares a los de *M. simiae*, *M. malmoense*, *M. genovense*, y *M. intermedium*. El patrón HPLC es similar al de *M. simiae*, pero el examen cuidadoso de la cromatografía HPLC puede distinguir a ambas especies.

La secuencia ADNr 16S revela dos sequevares que difieren en dos nucleótidos y el ARP de hsp 65 muestra múltiples patrones, ninguno de los cuales se superpone con otras especies conocidas.⁴⁷ La información de susceptibilidad sugiere que la especie es sensible a ciprofloxacina, claritromicina, y rifabutina, con CIM resistente o intermedia a rifampicina, isoniacida, y etambutol. Si bien muchos cultivos de *M. lentiflavum* parecen ser clínicamente significativos, se ha informado de varios casos con clara patogenicidad.¹

M. tusciae fue descrita por Tortoli y col.⁶³ a partir de un ganglio linfático cervical en un niño bajo tratamiento con esteroides y posteriormente en un paciente con fibrosis quística y en dos muestras de agua.^{1,63}

Se puede distinguir a *M. tusciae* de la mayoría de las otras micobacterias de crecimiento lento escotocromógenas usando análisis bioquímicos convencionales, HPLC, y análisis de secuencia de ADNr 16S. Los cultivos desarrollan en alrededor de 4 semanas a 25 °C y 32 °C, mientras que el crecimiento no siempre se produce a 37 °C y es negativo a 42 °C.⁶³ La especie es sensible a claritromicina, ciprofloxacina, rifampicina, rifabutina y estreptomina.⁶³

M. lacus sólo fue aislada una vez a partir de tejido sinovial en un paciente con bursitis postraumática. Las regiones ADNr 16S e ITS y el patrón ARP hsp 65 son únicos,⁶⁴ si bien esta especie parece estar muy relacionada por análisis de secuencia del gen ARNr 16S a *M. malmoense*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, y miembros del complejo *M. tuberculosis*. El patrón HPLC se asemeja al de *M. gastris*. La especie parece ser susceptible a todos los agentes antituberculosos, ciprofloxacina y amikacina.⁶⁴

Otros cultivos de crecimiento lento de patogenicidad cuestionable en los humanos serán mencionados brevemente. Estas nuevas especies incluyen a *M. doricum*,⁶⁵ *M. kubicae*⁶⁶ y *M. palustre*.⁶⁷ Entre las nuevas especies de crecimiento lento encontradas exclusivamente en el ambiente están *M. botiense*,⁶⁸ *M. cookii*,⁶⁹ y *M. hiberniae*.⁷⁰

Antiguos patógenos emergentes

Este es un grupo de patógenos para el hombre identificado hace más de 10 años, pero que últimamente ha registrado aumento de su prevalencia o importancia clínica.

Mycobacterium ulcerans, la micobacteria de crecimiento lento que es el agente etiológico de la úlcera africana Buruli o de la úlcera australiana Bairnsdale, ha sido detectada recientemente en al agua, fango, pescados e insectos, a través de técnicas moleculares.⁷¹ Se observaron infecciones naturales en koalas, marsupiales, y alpacas en cautiverio en Australia. La mayoría de los cultivos se han recuperado en África, Australia, Nueva Guinea, América Central y del Sur, Malasia, e Indonesia.^{72,73} La enfermedad no es endémica en EE.UU. pero se la ha visto de manera esporádica luego de viajes a áreas endémicas.⁷⁴ Es considerada la forma más común de enfermedad cutánea por MNT en el mundo. Produce úlceras grandes, profundas, necróticas en las extremidades, que cicatrizan con marcadas deformidades y contracturas, y que a menudo dejan a la persona con un miembro sólo funcionando parcialmente. Si bien el diagnóstico de laboratorio por métodos bioquímicos y cultivos convencionales es difícil debido a la tasa de crecimiento extremadamente lenta, a la baja temperatura óptima (28 °C) del organismo, y a la sensibilidad que tienen a los agentes utilizados en los procesos de descontaminación micobacteriana de rutina, las nuevas técnicas han

optimizado en gran medida el diagnóstico más rápido y eficiente de *M. ulcerans*.⁷⁵⁻⁷⁸ Se han elaborado también métodos de genotipificación.^{78,79} Usando GLC de los ácidos grasos y alcoholes, ARP y técnicas moleculares, Tonjum y col. establecieron la estrecha relación genética entre *M. marinum*, *M. ulcerans* y *M. tuberculosis*.⁸⁰ Stienstra y col. han elaborado recientemente una técnica de PCR basada en la secuencia de inserción, IS-2404, para el diagnóstico de la enfermedad donde la especie es endémica.⁸¹ Debido a la dificultad en el crecimiento del organismo, se carece de información de susceptibilidad, si bien recientemente Portaels informó que la especie era susceptible a claritromicina.⁸² La enfermedad una vez establecida responde mal a los antibióticos, y generalmente requiere de un amplio debridamiento e injerto de piel.

Mycobacterium haemophilum es una micobacteria de crecimiento lento, exigente, con requerimientos de crecimiento especiales que contengan hemina o hierro. El crecimiento óptimo se produce aproximadamente a los 30-32 °C, la temperatura de la piel humana, lo que puede explicar la preferencia de esta especie por sitios más fríos del cuerpo, incluyendo las extremidades.^{83,84,85,86}

Se ha informado la presencia del organismo en todo el mundo, Europa, Israel, Australia, Canadá, Reino Unido, África y EE.UU., especialmente entre pacientes inmunocomprometidos con HIV y en receptores de trasplantes.^{82,84-87} La enfermedad cutánea diseminada, manifestada por múltiples lesiones drenantes de la piel, con o sin osteomielitis subyacente, ha sido asociada con infección avanzada por HIV y uso prolongado de corticosteroides. Se ha visto enfermedad localizada en niños inmunológicamente normales con linfadenitis perihiliar o cervical.⁸⁸⁻⁹²

Previamente, el diagnóstico de laboratorio de *M. haemophilum* recaía en el crecimiento de cepas cultivadas por 3 a 4 semanas. Recientemente se ha informado⁹³ el fracaso de crecimiento en agar chocolate (a menudo usado como medio primario de cultivo ya que contiene hematina) luego de 6 semanas de incubación y posterior recuperación de un caldo comercial (medio Myco/F Lytic-Becton Dickinson Microbiology Systems, Sparks, MD), lo que enfatiza la necesidad de mejorar los métodos de diagnóstico de laboratorio. Por lo tanto, las técnicas moleculares y quimiotáxicas (análisis de ácidos micólicos y grasos) también han contribuido a una más rápida y mayor recuperación de especies.⁹⁴⁻⁹⁶ Actualmente hay pruebas de susceptibilidad estandarizadas pero varios investigadores informaron haber utilizado el método de microdilución en caldo y extracción en discos de agar con la adición de citrato de amonio férrico o hemina.^{90,91,97} Los agentes más activos *in vitro* parecen ser amikacina, claritromicina, ciprofloxacina, rifampicina y rifabutina.⁸²

Todas las cepas parecen ser resistentes a etambutol.^{83,90} La mayoría de los pacientes respondieron bien a regímenes de tratamiento que incluían claritromicina y rifampicina.⁴²

Mycobacterium xenopi es una especie de micobacteria de crecimiento inusualmente lento, con una temperatura de crecimiento óptimo de 42-43 °C. Desde que fuera recuperada por primera vez en 1959 a partir de la piel de un sapo, *M. xenopi* quedó bien documentado como un patógeno del tracto respiratorio,⁹⁸ sin embargo, recientemente esta especie también ha sido hallada en sitios extrapulmonares.⁹⁹ La recuperación a partir de grifos de agua caliente sugiere que éste es probablemente el reservorio de la infección.¹⁰⁰⁻¹⁰²

M. xenopi tiene un patrón HPLC único que lo distingue de CMA, la especie que más se le asemeja por análisis bioquímicos convencionales.¹⁰³ El aumento de su crecimiento a 42-43 °C, su falta de crecimiento a 22 °C y la prueba de arilsulfatasa positiva pueden ayudar a diferenciar *M. xenopi* de CMA.¹⁰³

Las pruebas de susceptibilidad de *M. xenopi* pueden ser difíciles y pueden ser responsables de la falta de información de sensibilidad. Sin embargo, recientemente Schmitt y col. informaron de un tratamiento exitoso usando claritromicina, rifabutina y sparfloxacina,¹⁰⁴ y Lounis y col. informaron del efecto bactericida de la claritromicina en los ratones.¹⁰⁵ Posteriormente, un importante estudio prospectivo en el Reino Unido confirmó que los resultados de las pruebas de sensibilidad *in vitro* de drogas individuales no predicen respuesta clínica ni bacteriológica en pacientes con *M. xenopi* y que la isoniazida no cumple ninguna función en su tratamiento.¹⁰⁶

Mycobacterium malmoense fue descrita originalmente como

patógeno en 1977 en Suecia.¹⁰⁷ Desde entonces, sólo se ha informado de cultivos clínicos en forma esporádica en EE.UU. Un informe del CDC desde 1993 hasta mediados de 1995 encontró a sólo 6 de 60 pacientes con enfermedad debida a *M. malmoense*.¹⁰⁸ Sin embargo, en Europa del Norte y el Reino Unido, *M. malmoense* se está volviendo un patógeno respiratorio cada vez más importante.¹⁰⁹⁻¹¹¹

Resultados recientes informados por Doig y col., en Escocia, indican que la especie tiene poca diversidad genética y ninguna correlación geográfica o cronológica.¹⁰⁹ Se la puede confundir con otras micobacterias no pigmentadas de crecimiento lento, incluyendo CMA.

Se han diferenciado los cultivos usando análisis de ácidos micólicos y grasos, sonda de ADN basada en PCR y secuencias espaciadoras internas transcritas en el gen ARNr 16S.¹⁰⁹⁻¹¹³ El uso de medios con pH bajo (6.0) también puede mejorar la recuperación del organismo en cultivos primarios.¹¹⁴

No hay información de susceptibilidad, pero se publicaron re-

gímenes de tratamiento exitosos con isoniazida y rifampicina con y sin escisión quirúrgica.¹⁰³

También se vio erradicación microbiológica con el uso de combinaciones de isoniazida, rifampicina, y etambutol, con y sin el uso de quinolonas y macrólidos.^{115,116} Sin embargo, estudios recientes de la *British Thoracic Society* concluyeron que las pruebas de susceptibilidad a drogas antimicobacterianas individuales para estas especies no son predictoras de respuesta clínica y bacteriológica y que isoniazida no es útil en el tratamiento de *M. malmoense*.¹⁰⁶

Recepción: 10/12/2003 - Aprobación: 17/12/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



Más información en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía,
full text y patrocinio.

Hallazgos tomográficos de la infiltración pulmonar en la leucemia: actualización

Department of Radiology, Yamaguchi University School of Medicine, Yamaguchi, Japón



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com



Nobuyuki Tanaka, Columnista Experto de SIIC
Research Associate, Chest Radiology, Department of Radiology,
Yamaguchi University School of Medicine, Yamaguchi, Japón

Abstract

The purpose of this study was to verify whether the previously reported CT findings of 11 patients with leukemic infiltration are characteristic. Nine patients with leukemic pulmonary infiltration were additionally evaluated. In these nine patients, prominence of peripheral pulmonary arteries and non-lobular or non-segmental ground-glass opacity were frequently observed in 78% and 78% of the patients, respectively. These two and other CT findings occurred at almost the same frequency as the previous study. In the 20 total patients, thickening of bronchovascular bundles, prominence of peripheral pulmonary arteries and non-lobular or non-segmental ground-glass opacity were frequently observed in 70%, 80% and 85%, respectively. Four of the 20 patients showed minimal abnormality on HRCT scans which did not correspond to the clinical symptoms, including dyspnea. This condition often indicates the presence of leukostasis—pulmonary embolism of micro-vasculatures with or without pulmonary infarction caused by the obstructive nature of massive infiltrates of leukemic cells within the pulmonary vasculature. This entity is not an infrequent complication of leukemic patients and we should always look for this condition when we encounter patients with minimal chest CT findings which do not correspond to their severe clinical symptoms.

En relación con los hallazgos tomográficos de la infiltración pulmonar leucémica, existen dos informes con un número relativamente grande de pacientes.^{1,2} Ambos resumieron que los hallazgos del engrosamiento de los tabiques interlobulillares y de los paquetes broncovasculares (PBV) fueron las características prin-

Resumen

El propósito de este estudio fue verificar si los hallazgos tomográficos previamente informados de 11 pacientes con infiltración leucémica son característicos. Se evaluaron también los hallazgos encontrados en nueve pacientes con infiltración pulmonar leucémica. En estos nueve pacientes, la prominencia de las arterias pulmonares periféricas y las opacidades con características de vidrio esmerilado no lobulillares o no segmentarias fueron observadas frecuentemente en el 78% de los pacientes, respectivamente. Estos y otros hallazgos tomográficos se presentaron casi en la misma frecuencia que en el estudio previo. En el total de 20 pacientes, el engrosamiento de los paquetes broncovasculares, la prominencia de las arterias pulmonares periféricas y las opacidades en vidrio esmerilado no lobulillares o no segmentarias se observaron en el 70%, 80% y 85%, respectivamente. Cuatro de los pacientes mostraron anomalías mínimas en la tomografía computarizada de alta resolución, que no se correspondieron con los síntomas clínicos, incluida la disnea. Esta condición habitualmente indica la presencia de leucostasis: embolia pulmonar de la microvasculatura con infarto pulmonar o sin él causado por la naturaleza obstructiva de los infiltrados masivos de células leucémicas dentro de la vasculatura pulmonar. Esta entidad no es una complicación infrecuente de los pacientes leucémicos y siempre deberíamos buscarla cuando nos encontramos con pacientes que presentan hallazgos mínimos en la tomografía de tórax que no se corresponden con sus síntomas clínicos graves.

cipales, las cuales pueden estar basadas en la tendencia de las células leucémicas para infiltrar el pulmón a través de vías linfáticas. Se informó que los hallazgos de las radiografías de tórax en pacientes en infiltración pulmonar leucémica no son específicos. Los hallazgos tomográficos de las complicaciones torácicas tampoco son específicos y se solapan debido a que la opacidad en vidrio esmerilado (OVE) es el hallazgo tomográfico principal. Sin embargo, los hallazgos previamente mencionados de la infiltra-

Participaron en la investigación: Tsuneo Matsumoto, M.D.; Naofumi Matsunaga, Ph.D.; Department of Radiology, Yamaguchi University School of Medicine

Tabla 1. Información clínica de los pacientes leucémicos.

| | Edad/Género | Tipo de leucemia | Hipoxia | PaO ₂ | Tos | Pirexia | RGBx10 ⁹ /l | Blastos |
|--------|--------------|------------------|---------|------------------|-----|---------|------------------------|---------|
| Caso 1 | 25/Masculino | LMA | (-) | NA | (-) | (-) | 4 900 | 98% |
| Caso 2 | 50/Masculino | LMC | (+) | 55 mm Hg | (-) | (+) | 54 000 | 13% |
| Caso 3 | 43/Masculino | LMA | (+) | 57 mm Hg | (+) | (+) | 34 800 | 12% |
| Caso 4 | 24/Femenino | LMA | (-) | NA | (-) | (-) | 1 100 | 40% |
| Caso 5 | 83/Masculino | LMC | (+) | 50 mm Hg | (-) | (-) | 308 400 | 20% |
| Caso 6 | 66/Masculino | LTA | (+) | 55 mm Hg | (-) | (+) | 5 600 | 4% |
| Caso 7 | 53/Femenino | LMC | (+) | 35 mm Hg | (-) | (+) | 205 000 | 12% |
| Caso 8 | 57/Masculino | LTA | (-) | NA | (+) | (+) | 8 700 | 0% |
| Caso 9 | 69/Masculino | LMA | (+) | 35 mm Hg | (-) | (+) | 347 500 | 81% |

LMA: leucemia mielocítica aguda; LMC: leucemia mielocítica crónica; LTA: leucemia de células T en adultos; NA: no aplicable

ción leucémica podrían ser relativamente específicos, lo que facilitaría el diagnóstico diferencial en pacientes leucémicos con complicaciones pulmonares. Verificaremos si estos hallazgos tomográficos son característicos o específicos para las infiltraciones pulmonares leucémicas o no mediante el uso de la información proveniente de nueve pacientes adicionales.

Recientemente, Potenza y col. informaron cuatro pacientes con leucemia mielocítica aguda (LMA) que mostraron signos clínicos graves incluida disnea.³ El reconocimiento de síntomas pulmonares graves con infiltraciones leucémicas debería actualizarse. Además, se discutirá la entidad de la leucostasis en este artículo.

Materiales y métodos

Revisamos en forma retrospectiva, desde enero de 1994 y hasta diciembre de 2003, los registros médicos de nuestra institución y las radiografías de pacientes leucémicos con anomalías parenquimatosas en la tomografía computarizada (TC) de tórax. Entre estos pacientes, identificamos nueve (siete varones y dos mujeres, de entre 24 y 83 años, con una edad media de 52.2 años) con infiltración pulmonar leucémica. El diagnóstico de la infiltración pulmonar leucémica se realizó básicamente mediante los hallazgos del examen clínico y las determinaciones de laboratorio. Los subtipos de leucemia encontrados fueron: LMA, en cuatro pacientes; leucemia mielocítica crónica, en tres casos, y leucemia de células T en adultos (LCT), en los restantes dos. La información clínica de los pacientes y de sus síntomas pulmonares se sintetiza en la tabla 1. En los nueve casos se realizaron rastreos tomográficos de 10 mm de todo el pulmón y de 2 mm en las regiones anormales, sin la administración intravenosa de sustancias contrastadas.

Las imágenes de las TC fueron evaluadas por dos radiólogos que no tenían conocimiento de la información clínica de los pacientes y se logró una decisión final mediante el consenso entre los dos profesionales. Las anomalías parenquimatosas pulmonares incluyeron el engrosamiento de los PBV y de los tabiques interlobulillares, la prominencia de las arterias pulmonares periféricas (PAP), las OVE, la consolidación del espacio aéreo y nódulos. El engrosamiento de los PBV quedó definido como el engrosamiento regular o irregular de las paredes bronquiales o de sus arterias pulmonares acompañantes desde el nivel de la región pulmonar hilar hasta el nivel de los bronquios y arteriales lobulillares. Se definió engrosamiento de los tabiques interlobulillares a las estructuras lineales engrosadas de varios centímetros de longitud que se extienden en forma perpendicular a la pleura a nivel de la zona subpleural, o a estructuras lineales engrosadas con forma poligonal contorneando lobulillos, descritas como «arcadas poligonales»,

en la zona central. La PAP se definió como la prominencia o engrosamiento de las arterias pulmonares centrolobulillares o intralobulillares más allá de la gama normalmente reconocida como estructuras engrosadas con formas similares a puntos o estructuras ramificadas en forma de Y. La OVE quedó definida como la opacificación parenquimatosa que no ocultó los vasos pulmonares subyacentes; en cambio, la consolidación del espacio aéreo

quedó determinada por la opacificación que ocultó los vasos pulmonares. Tanto la consolidación del espacio aéreo como la OVE se clasificaron en lobulillares o segmentarias y no lobulillares o no segmentarias. Los nódulos se clasificaron de acuerdo con su distribución dentro de los lóbulos pulmonares secundarios en centrolobulillares (localizados en la región del centro lobulillar, adyacentes a las arterias centrolobulillares o alejados unos pocos milímetros de los tabiques interlobulillares o pleura), peribroncovasculares (a los nódulos localizados en contacto con las EBV y las arterias lobulillares) y al azar. Las anomalías extrapulmonares se dividieron en dos categorías: linfadenopatías hiliares o mediastinales y derrame pleural. Se consideró que las linfadenopatías se hallaban presentes si el eje corto de los ganglios linfáticos era mayor de 10 mm.

Los hallazgos tomográficos se evaluaron tanto en los 11 pacientes incluidos en el informe previo como en los 9 pacientes adicionales.

Resultados

Con respecto a los hallazgos clínicos, con frecuencia se observaron disnea, hipoxia, pirexia y tos. Sorprendentemente, seis de nueve pacientes presentaron hipoxia. El recuento de glóbulos blancos y el porcentaje de blastos fue de 1 100 a 347 500 (promedio 107 778 x 10⁹/l) y de 0 a 98% (promedio 31%), respectivamente. Los hallazgos individuales de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) se muestran en la tabla 2, y la frecuencias de estos hallazgos en los 11 pacientes previos y en los 9 adicionales se reproducen en la tabla 3. Se observó que la mayoría de los hallazgos en los 9 pacientes adicionales tuvieron casi la misma frecuencia que en los 11 pacientes previos. En total, el engrosamiento del PBV, la PAP y la OVE no segmentaria se observaron con frecuencia en el 70%, 80% y 85%, respectivamente.

En esta serie, tres pacientes (los casos 2, 5 y 7) mostraron hallazgos tomográficos leves que no se correspondieron con síntomas pulmonares graves, incluyendo disnea. Estos pacientes podrían haber sido clasificados como casos de «leucostasis».

En total, esta condición se evidenció en cuatro casos (uno perteneciente al estudio previo y tres en el estudio presente).

Discusión

Se piensa que la infiltración pulmonar leucémica clínicamente significativa es rara a pesar del hecho de que la demostración leucémica mediante anatomía patológica en especímenes de autopsias fue relativamente frecuente en informes anteriores.⁴⁻⁷ Al igual que en nuestro trabajo previo,² la mayoría de los casos en

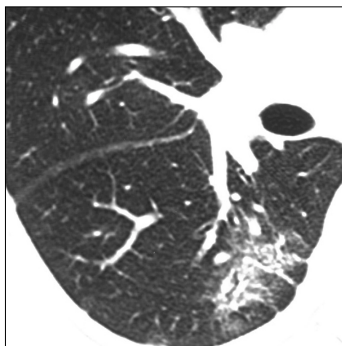
Tabla 2. Hallazgos en la tomografía de alta resolución en 9 casos.

| Caso | EPB | PAP | ESI | OVE | | lobular/ segmentaria | Consolidación del espacio aéreo | | Nódulos o masas | | GL | DP |
|--------|-----|-----|-----|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------|----------|-----|-----|
| | | | | lobular/ segmentaria | no lobular/ no segmentaria | | lobular/ segmentaria | no lobular/ no segmentaria | centrolobular | peri-BVB | | |
| Caso 1 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (+) |
| Caso 2 | (+) | (+) | (-) | (-) | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| Caso 3 | (+) | (+) | (+) | (-) | (+) | (-) | (+) | (+) | (-) | (-) | (-) | (+) |
| Caso 4 | (+) | (+) | (+) | (-) | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) | (+) | (-) | (-) |
| Caso 5 | (-) | (+) | (-) | (-) | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) | (+) | (+) | (+) |
| Caso 6 | (+) | (+) | (+) | (-) | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (+) | (+) |
| Caso 7 | (-) | (+) | (-) | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| Caso 8 | (+) | (+) | (+) | (+) | (+) | (-) | (-) | (+) | (-) | (-) | (+) | (-) |
| Caso 9 | (-) | (-) | (+) | (+) | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (+) | (+) |

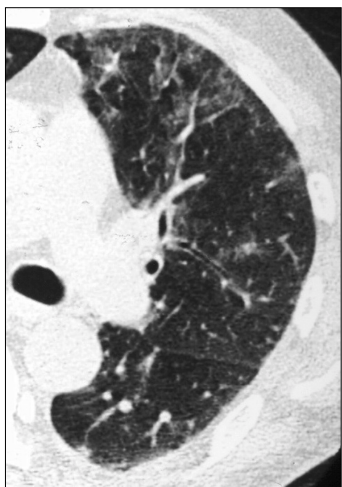
EPB: engrosamiento del paquete broncovascular; PAP: prominencia de la arteria pulmonar periférica; ESI: engrosamiento de los septos interlobulillares; OVE: opacidades en vidrio esmerilado; peri-BVB: peribroncovascular; GL: agrandamiento de ganglios linfáticos; DP: derrame pleural

Tabla 3. Frecuencia de los hallazgos tomográficos en el presente estudio y en el previo.

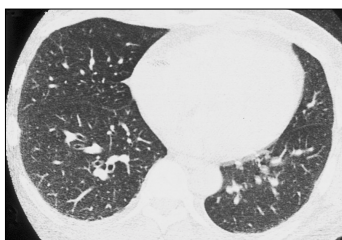
| Hallazgos TC de alta resolución | Estudio previo (N = 11) | Estudio actual (N = 9) | Total (N = 20) |
|--------------------------------------|-------------------------|------------------------|----------------|
| EPB | 9 / 11 (82%) | 5 / 9 (56%) | 14 / 20 (70%) |
| PAP | 9 / 11 (82%) | 7 / 9 (78%) | 16 / 20 (80%) |
| ESI | 6 / 11 (55%) | 5 / 9 (56%) | 11 / 20 (55%) |
| OVE | | | |
| Lobular / segmentaria | 4 / 11 (34%) | 3 / 9 (33%) | 7 / 20 (35%) |
| No lobular / no segmentaria | 10 / 11 (91%) | 7 / 9 (78%) | 17 / 20 (85%) |
| Consolidación del espacio aéreo | | | |
| Lobular / segmentaria | 2 / 11 (18%) | 0 / 9 (0%) | 2 / 20 (10%) |
| No lobular / no segmentaria | 5 / 11 (46%) | 1 / 9 (11%) | 6 / 20 (30%) |
| Nódulos | | | |
| Centrolobulares | 1 / 11 (9%) | 2 / 9 (22%) | 3 / 20 (15%) |
| Peri-BVB | 2 / 11 (18%) | 0 / 9 (0%) | 2 / 20 (10%) |
| Al azar | 3 / 11 (27%) | 2 / 9 (22%) | 5 / 20 (25%) |
| Agrandamiento de ganglios linfáticos | 6 / 11 (55%) | 4 / 9 (44%) | 10 / 20 (50%) |
| Derrame pleural | 7 / 11 (64%) | 5 / 9 (56%) | 12 / 20 (60%) |



◀ **Figura 1.** Una paciente de 24 años con leucemia mielocítica aguda. La TC de alta resolución a nivel del pulmón medio derecho mostró engrosamiento de los paquetes broncovasculares y de las arterias pulmonares periféricas. La opacidad en vidrio esmerilado está distribuida a lo largo de los paquetes broncovasculares engrosados.



◀ **Figura 2.** Un paciente de 43 años con leucemia mielocítica aguda. La TC de alta resolución 2 cm por debajo de la carina muestra opacidades en vidrio esmerilado distribuidas a lo largo de los paquetes broncovasculares engrosados y de las arterias pulmonares periféricas acentuadas.



◀ **Figura 3.** Un paciente de 50 años con leucemia mielocítica crónica. La TC de alta resolución a nivel del bronquio basal no muestra hallazgos anormales excepto por la prominencia leve de las arterias pulmonares periféricas. Este paciente presentó disnea e hipoxia (PaO_2 55 mm Hg) cuando su recuento de glóbulos blancos alcanzó $54\,000 \times 10^9/\text{l}$. Luego de comenzada la quimioterapia, el recuento de leucocitos disminuyó y la disnea desapareció. Se pensó que este paciente padecía de leucostasis.

este estudio también presentaron síntomas pulmonares graves. Recientemente, Potenza y col.³ informaron cuatro casos de infiltración pulmonar confirmados por histopatología. Los cuatro pacientes presentaron fiebre, disnea, tos e hipoxia y fallecieron a causa de insuficiencia respiratoria. Debería hacerse hincapié en la posibilidad de una infiltración pulmonar en pacientes con leucemia que presentan síntomas pulmonares graves. Más aun, en dos de cuatro pacientes en el estudio de Potenza no se demostró hiperleucocitosis. Este hecho mostró la posibilidad de una infiltración leucémica en pacientes sin hiperleucocitosis.

Los hallazgos tomográficos más frecuentes de la infiltración leucémica en los nueve pacientes incluidos en esta serie fueron el engrosamiento del PBV (82%), PAP (82%) y OVE no segmentaria o no lobulillar (91%), que casi se correspondieron con los resultados de nuestro estudio previo. Por lo tanto, estos resultados sugirieron los conceptos vertidos en nuestra evaluación previa y en el informe de Heyneman y colaboradores.^{1,2} Las características patológicas de la infiltración pulmonar leucémica han sido descritas en la literatura.⁵⁻⁸ Las células leucémicas infiltran a través de las vías linfáticas que rodean las regiones peribronquiales y perivasculares. Estos cambios patológicos se corresponden con el engrosamiento de los PBV y de la PAP porque los conductos linfáticos se localizan a lo largo de las arterias pulmonares desde el hilio hacia la periferia pulmonar así como de las venas pulmonares.

Aunque la correlación entre la TC y los hallazgos patológicos no se mostró en nuestro estudio actual, nuestro informe previo sugirió este concepto de correlación en siete pacientes.² Una vez más, el hallazgo tomográfico característico de la infiltración leucémica es el engrosamiento en serie del intersticio peribroncovascular desde el hilio hacia las regiones periféricas.

La OVE no lobulillar o no segmentaria también se observó con frecuencia en este estudio. Este hallazgo tomográfico se correspondió con los hallazgos patológicos de la infiltración de células leucémicas dentro de los espacios alveolares y los tabiques adyacentes a las arterias pulmonares y los bronquios observado en nuestro estudio previo. Sin embargo, debería señalarse que la OVE a veces se correlacionó con hemorragia, infarto hemorrágico, edema pulmonar y daño alveolar difuso asociado o no con émbolos intravasculares de células leucémicas, que también fueron observados en nuestro estudio previo. Debido a la naturaleza obstructiva de los infiltrados masivos de las células leucémicas dentro de la vasculatura pulmonar, los conglomerados crean posiblemente infartos pulmonares, edema hemorrágico o daño alveolar difuso.^{4-7,9-12} Esta característica de las células leucémicas también puede causar leucostasis.^{9,13-16} La disnea grave o la hipoxia podrían ser causadas por émbolos pulmonares en la microvasculatura, aun cuando no se hallen presentes infartos pulmonares, edema o daño alveolar difuso. Más probablemente, las anomalías tomográficas serán mínimas. La leucostasis ha sido informada como una complicación rara de los pacientes con leucemia. En la evaluación de nuestras dos series, esta entidad se encontró en 4/20, por lo que parece ser una condición relativamente frecuente. Esta entidad puede considerarse cuando encontramos pacientes leucémicos con síntomas pulmonares graves pero con hallazgos tomográficos con anomalías mínimas.

Existe una limitación en el presente estudio. Se diagnosticó infiltración leucémica en los nueve pacientes adicionales incluidos por sus hallazgos clínicos y de laboratorio sin comprobación histopatológica. Es posible que otras patologías superpuestas se hayan solapado. Podrían excluirse mediante la evaluación metódica y cuidadosa de los resultados de estudios bacteriológicos y serológicos de los pacientes y por la respuesta a la terapéutica.

En conclusión, el engrosamiento de PBV, la PAP y las OVE no lobulillar o no segmentaria fueron los hallazgos tomográficos característicos de la infiltración pulmonar leucémica, confirmados por la adición de 9 pacientes al presente estudio. La leucostasis es una entidad relativamente frecuente y debería ser considerada en pacientes con leucemia sin hallazgos tomográficos extensos y con síntomas pulmonares graves. Los hallazgos tomográficos podrían ser indicadores útiles de infiltración pulmonar leucémica.

Recepción: 26/3/2004 - Aprobación: 20/4/2004

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



Más información en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía,
full text.

Guías diagnósticas y terapéuticas para la hepatitis autoinmune

Mayo Clinic and Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, EE.UU.



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com



Albert J. Czaja, Columnista Experto de SIIC
Professor of Medicine, Consultant in Gastroenterology and Hepatology,
Mayo Clinic and Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, EE.UU.

Abstract

Autoimmune hepatitis can afflict all ages, races and genders, and it has diverse presentations (acute, fulminant, chronic, and indolent) before and after liver transplantation that can lead to misdiagnosis. The diagnostic criteria have been codified, and the preferred treatment is prednisone in combination with azathioprine. Two types have been proposed based on distinctive serological markers, but they are not established as valid clinical entities. Nonstandard autoantibodies, such as antibodies to actin, chromatin, and soluble liver antigen/liver pancreas, may have prognostic value by identifying individuals who relapse after corticosteroid withdrawal. The cytochrome mono-oxygenase, CYP2D6, is the target autoantigen of one form of the disease. Corticosteroids may decrease fibrosis and reduce the histological features of cirrhosis by suppressing inflammatory activity. Progressive fibrosis is associated with the HLA DR3/DR4 phenotype and an increase in the histological activity score during therapy. Potent immunosuppressive agents, such as cyclosporine and mycophenolate mofetil, have shown promise as salvage therapies, and site-specific interventions through molecular manipulations of pathogenic pathways are feasible. Variant syndromes have cholestatic features and variable responses to corticosteroids depending on the degree of cholestasis. Autoimmune hepatitis should be considered in the differential diagnosis of all patients with acute and chronic hepatitis of uncertain cause, including patients after liver transplantation.

Resumen

La hepatitis autoinmune afecta a personas de todas las edades, razas y sexos y tiene presentaciones variadas (aguda, fulminante, crónica, indolente) antes y después del trasplante. Los criterios diagnósticos se estandarizaron y el tratamiento de elección es la prednisona en combinación con azatioprina. Se propusieron dos tipos de hepatitis autoinmune sobre la base de la presencia de marcadores serológicos distintivos. Los autoanticuerpos no estándar, tales como anticuerpos antiactina, anticromatina y antiantígeno soluble hepático del hígado/páncreas pueden tener valor pronóstico al identificar los individuos con recaídas luego del cese del tratamiento corticoideo. La citocromo monooxigenasa, CYP2D6, es el autoantígeno blanco de una de las formas de la enfermedad. Los corticoides pueden disminuir la fibrosis y reducir los hallazgos histológicos de cirrosis al suprimir la actividad inflamatoria del hígado. Los agentes inmunosupresores potentes como la ciclosporina y el mofetil micofenolato parecen ser promisorios como terapias de rescate y las intervenciones dirigidas hacia los mecanismos patogénicos específicos son factibles. Las variantes sindrómicas tienen hallazgos colestásicos y respuesta variable a los corticoides que dependen del grado de colestasis. La hepatitis autoinmune debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de todos los pacientes con hepatitis aguda y crónica de causa desconocida, especialmente en aquellos que tienen indicación de trasplante hepático.

Antecedentes y criterios diagnósticos

La hepatitis autoinmune (HAI) es la inflamación no resuelta del hígado de etiología desconocida.¹⁻³ El diagnóstico puede sospecharse en todos los pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica.⁴ Es común el comienzo agudo de la patología (40%),⁵ aunque es posible la presentación fulminante.⁶ Puede recurrir luego del trasplante hepático (recurrencia del 17% o más)⁷ o aparecer *de novo* en individuos sometidos a trasplante por enfermedades hepáticas no autoinmunes (3% a 5% de ocurrencia).⁸ Los criterios diagnósticos fueron elaborados por un panel internacional y se propuso un sistema de puntuación para evaluar la solidez diagnóstica antes y después de la terapia corticoidea.⁹ Los autoanticuerpos convencionales utilizados en la categorización de HAI son: anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimúsculo liso (SMA) y anticuerpos antimicrosoma tipo 1 hepático/renal (anti-LKM1).^{10,11} Los autoanticuerpos auxiliares que mejoran la especificidad diagnóstica o el tratamiento dirigido son los anticuerpos antiendomiso, antihistonas, anti-ADN de doble cadena, antiactina y anticuerpos citoplasmáticos perinucleares antineutrófilos atípicos. Los autoanticuerpos que tienen un creciente valor y significado pronóstico son los anticuerpos antiantígeno hepático soluble del hígado/páncreas, anticromatina y antiantígenos del complejo del poro nuclear.¹⁰⁻¹¹

Tipos

Hay dos tipos de HAI que tienen marcadores serológicos y hallazgos clínicos característicos.¹² La HAI tipo 1 es la más común en todo el mundo y se caracteriza por la presencia de ANA, de SMA o de ambos. El tipo 1 de HAI se asocia con HLA DR3 (*DRB1*0301*) y DR4 (*DRB1*0401*) en personas de raza blanca noreuropeas y

norteamericanas;¹³ los pacientes con *DRB1*0301* comienzan con la enfermedad a edad más temprana y presentan alta frecuencia de fracaso terapéutico, recaídas luego de la discontinuación de las drogas y mayor requerimiento de trasplante hepático en comparación con los individuos con otros alelos.¹⁴ La HAI tipo 2 se caracteriza por la presencia de anti-LKM1¹⁵ y *DRB1*0701* se implicó como un factor de susceptibilidad,¹⁶ su autoantígeno es la citocromo monooxigenasa CYP2D6.¹⁷

Regímenes terapéuticos

La prednisona sola o en combinación con azatioprina es efectiva para todos los tipos de HAI.³⁻⁴ El régimen combinado se asoció con aparición menos frecuente de efectos adversos relacionados con los corticoides en comparación con las altas dosis de prednisona (10% *versus* 44%) y es el tratamiento preferido en los adultos. La terapia se continúa hasta la remisión, el fracaso terapéutico, la respuesta incompleta o la toxicidad de las drogas.^{3,4}

Resultados terapéuticos

La remisión se produce dentro de los 18 meses en 65% de los pacientes tratados y, en el 80%, dentro de los 3 años (duración media del tratamiento, 22 meses).⁴ La mejoría histológica se produce 3 a 8 meses después de la mejoría clínica y de laboratorio. La expectativa de vida a 20 años excede el 80% y es similar a la de las personas normales.¹⁸ Los corticoides disminuyen los puntajes de fibrosis en 53% de los pacientes durante una media de seguimiento que supera los 4 años y reducen la fibrosis o evitan su progresión en 79% de los individuos durante una media de seguimiento que excede los 5 años.¹⁹

El fracaso terapéutico se produce en el 9% de los sujetos⁴ y



Figura 1. Hepatitis periférica. El tracto portal está expandido por un infiltrado mononuclear; la lámina limitante está desorganizada y el proceso inflamatorio se extiende hacia el ácino. Hematoxilina y eosina x 200.

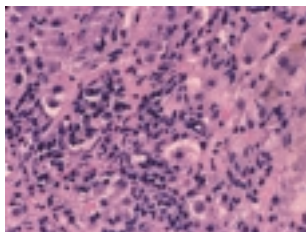


Figura 2. Infiltrado de células plasmáticas. Las células plasmáticas se identifican por sus núcleos excéntricos, esféricos y una media luna citoplasmática perinuclear pálida. Son característicos de la hepatitis autoinmune, pero no son patognomónicos de la enfermedad ni se requieren para su diagnóstico. Hematoxilina y eosina x 400.

requiere la institución de terapia con altas dosis de prednisona sola (60 mg/día) o prednisona (30 mg/día) en combinación con azatioprina (150 mg/día). La aparición de encefalopatía hepática, ascitis o hemorragia por várices esofágicas durante la terapia para el fracaso terapéutico constituye una indicación para el trasplante de hígado.

Se requiere terapia corticoidea prolongada (por 3 años o más) en el 13% de los pacientes⁴ para la cual es mejor utilizar bajas dosis de prednisona (< 10 mg/día)²⁰ o azatioprina sola (2 mg/kg/día).²¹ Se presenta toxicidad por drogas en 13% de los individuos⁴ y el tratamiento con el agente tolerado puede mantenerse frecuentemente con la dosis ajustada hasta el control de la actividad de la enfermedad.

Las recaídas se producen en 50% de los pacientes dentro de los 6 meses siguientes a la suspensión de las drogas y justifican el reinicio del tratamiento.²² Las recaídas repetidas luego del cese de los corticoides pueden tratarse con prednisona en bajas dosis (< 10 mg/día)²⁰ o con azatioprina (2 mg/kg/día).²¹

La supervivencia a 5 años del paciente y del injerto luego del trasplante hepático oscila entre 83% y 92% y la supervivencia a 10 años después del trasplante es de 75%.²³ La hepatitis autoinmune ocurre en al menos 17%.⁷ Las personas que recibieron trasplante por HAI tuvieron una frecuencia mayor de rechazo agudo y crónico y mayor dificultad para la suspensión de la terapia corticoidea²⁴ comparadas con los pacientes sometidos a trasplante por otras razones.

Indicaciones terapéuticas

Las indicaciones absolutas para la terapia corticoidea reflejan los índices de gravedad de la enfermedad que se asocian con mortalidad temprana.⁴ Los niveles séricos persistentemente elevados de aspartato aminotransferasa (AST) de al menos 10 veces el valor normal o de al menos 5 veces el valor normal en conjunción con niveles séricos de gammaglobulina de al menos el doble del valor normal se relacionaron con una mortalidad a 6 meses del 40% si no se instituyó el tratamiento adecuado.²⁵ La necrosis en puente o la necrosis multicéntrica progresa a cirrosis en 82% de los pacientes no tratados y cada patrón se asoció con una mortalidad del 45% a 5 años.²⁶ Los hallazgos de laboratorio o histológicos de este grado requieren terapia corticoidea inmediata. La preexistencia de cirrosis histológica no altera la expectativa de mejoría con el tratamiento.

No se establecieron guías terapéuticas por ensayos clínicos controlados para los pacientes con enfermedad menos grave al momento de presentación. Los enfermos no tratados con hepatitis periférica tienen una probabilidad de cirrosis dentro de los 5 años del 17% y una expectativa de vida normal a 5 años.²⁶ Los pacientes con anomalías de laboratorio leves a moderadas no tratados tienen una supervivencia del 90% a 10 años.²⁷ Las indicaciones terapéuticas en la HAI de grado leve deben estar individualizadas y los síntomas, el comportamiento de la enfermedad y el potencial para efectos adversos relacionados con las drogas deben equilibrarse unos contra otros.

La ausencia de síntomas, de hepatitis periférica o focal en el examen histológico, de cirrosis inactiva, de citopenia grave u otras patologías comórbidas contraindica la terapia.⁴ Los pacientes con

mayor probabilidad de resultados adversos son aquellos con mayor riesgo de intolerancia a las drogas, como los individuos con cirrosis inactiva avanzada, osteopenia posmenopáusicas o compresión vertebral, labilidad emocional o psicosis, hipertensión mal controlada y diabetes lábil.

Variantes sindrómicas

Los pacientes con características de HAI y otras enfermedades hepáticas o con hallazgos incompatibles con un diagnóstico definitivo de HAI constituyen las variantes sindrómicas.²⁸

El 13% de los adultos tienen hallazgos concurrentes que sugieren cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (PSC) o síndrome colestático en ausencia de CBP y PSC (colangitis autoinmune). El reconocimiento de estas variantes puede explicar la escasa respuesta a los corticoides, especialmente si el nivel sérico de fosfatasa alcalina es dos veces mayor que el límite superior de lo normal.

Limitaciones diagnósticas y terapéuticas

La historia natural de la HAI leve con pocos síntomas o asintomática no está bien descrita y los riesgos y beneficios de la terapia corticoidea en estos pacientes no se han aclarado. El tratamiento de la hepatitis crónica con anticuerpos negativos de causa desconocida no está estandarizado y deben estudiarse las estrategias de recuperación efectivas que utilizan los nuevos agentes inmunosupresores actualmente disponibles para el fracaso terapéutico, la respuesta incompleta y la toxicidad por drogas. El significado clínico y las consecuencias terapéuticas de la necrosis centrolobular (zona 3), hepatitis panacinar y lesión de los conductos biliares no se han determinado y el espectro histológico de la HAI permanece incierto. Debe determinarse el papel de las pruebas de rutina para la actividad de tiopurina metiltransferasa antes del tratamiento con azatioprina.

Deben examinarse exhaustivamente las terapias de primera línea que se usaron exitosamente en una limitada fracción de niños sin tratamiento²⁹ y adultos con enfermedad leve³⁰ y debe determinarse la farmacocinética de los regímenes terapéuticos convencionales y emergentes para permitir la titulación individual de la dosis para una eficacia y tolerancia óptimas.

Los requerimientos terapéuticos para los pacientes de diferentes razas y predisposición genética deben clarificarse y deben establecerse las definiciones de respuesta al tratamiento, la medición de la eficacia de las drogas y los criterios de valoración de la terapia. Debe definirse el papel de la evaluación histológica en el proceso de toma de decisiones y debe medirse la adecuación de las metas terapéuticas realizables contra los riesgos asociados con la práctica de los objetivos ideales. Deben elaborarse estrategias uniformes para tratar las recaídas luego de la suspensión de las drogas y redefinirse los conceptos de terapia de mantenimiento y tratamiento indefinido para clarificar las indicaciones, índices de respuesta e intervalos de vigilancia.

El tratamiento de la HAI luego del trasplante hepático, incluidas la evolución sin complicaciones, la HAI recurrente y la enfermedad *de novo*, debe detallarse para la elaboración de criterios diagnósticos y requerimientos terapéuticos para cada posible resultado. Deben realizarse algoritmos para el diagnóstico y tratamiento de las variantes sindrómicas e introducirse nuevas drogas y tecnologías sobre la base del conocimiento de los mecanismos patogénicos pertinentes y la disponibilidad de modelos animales reproducibles. Deben explorarse terapias como las vacunas con células T, terapia génica, tolerancia oral, manipulación de citoquinas y bloqueo de péptidos antigénicos.⁵ Las oportunidades para mejorar los tratamientos son vastas mediante la comprensión de las estrategias terapéuticas individualizadas, la selección de pacientes, los mecanismos de monitoreo adecuados y diversos avances tecnológicos que incorporan medicamentos inmunosupresores promisorios y manipulaciones moleculares dirigidas a los mecanismos patogénicos específicos.

Recepción: 23/4/2004 - Aprobación: 28/7/2004

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



Más información en www.siicsalud.com:
bibliografía, full text y patrocinio.

Fatores genéticos de predisposição ao câncer da tireóide

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP), Campinas, Brasil



Laura S. Ward, Columnista Experta de SIIC
Chefe do Laboratório de Genética Molecular do Câncer;
Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP),
Campinas, Brasil

Abstract

*In contrast to the 5-10% of the population presenting detectable nodules, thyroid cancer is responsible for no more than 1.6% of all kinds of cancers. Therefore, screening tools designed to identify individuals at risk for thyroid nodule cancer are of utmost necessity. Some clinical and epidemiologic features, among other factors, have proved to be important in the identification of individuals at risk. More recently, molecular biology methods allowed us to identify genetic polymorphisms that compose the biochemical basis for the susceptibility to cancer. Using a triplex PCR that included β -globin gene as a DNA quality control to study *GSTM1* and *GSTT1* and a PCR-SSCP-sequencing approach to study *GSTP1* polymorphisms, we compared the genotypes of patients with malignant nodules, including papillary carcinomas (PC) and follicular carcinomas (FC), to benign nodules and to healthy control individuals. Patients with PC and FC showed a significant over-representation of the variants of *GSTP1* allele compared to the control population ($p < 0.0001$). Also, we found an increased risk of thyroid cancer in individuals with the *GSTT1* and *GSTM1* combined null inheritance ($p < 0.005$). We suggest that GST profiling from peripheral blood may be a simple and useful tool in the screening for thyroid nodule malignancy.*

Nódulos na tireóide constituem um verdadeiro problema de Saúde Pública tal a sua prevalência, particularmente em mulheres. Estima-se que 5 a 10% da população venha a desenvolver um nódulo palpável durante a vida, de forma que, considerando-se que em áreas previamente carentes de iodo a prevalência de bócio pode atingir mais da metade da população local, é provável que tenhamos no Brasil uma população de cerca de 10 milhões de portadores de nódulos tireoidianos.¹ A maior disponibilidade da ultra-sonografia e de outros métodos diagnósticos tem trazido aos serviços de saúde um crescente número de indivíduos aflitos pela possibilidade de portarem um câncer. No entanto, a maior parte dos nódulos deve ser benigna já que o câncer de tireóide é responsável por apenas 0.6% e 1.6% de todos os cânceres de homens e mulheres, respectivamente, nos EUA.^{2,3} Mais ainda, o carcinoma diferenciado da tireóide. Felizmente, a maior parte dos casos são precocemente diagnosticados e confirmados, graças à citologia facilmente obtida por uma simples punção aspirativa com agulha fina, e a mortalidade pelo câncer diferenciado da tireóide é relativamente baixa.⁴ Por outro lado, nem todos os casos de carcinomas diferenciados da tireóide têm prognóstico tão bom. Um percentual não desprezível, de 7 a 20% dos pacientes, é tardiamente diagnosticado, evolui mal e acaba contribuindo para as cerca de 1400 mortes anuais por câncer da tireóide previstas para os EUA no ano de 2003.^{4,5}

A identificação correta dos nódulos que merecem investigação laboratorial mais completa, uma punção do nódulo e/ou cirurgia, é fundamental para o estabelecimento de estratégias que representem a melhor relação de custo-benefício não apenas para o paciente, mas também para o Sistema de Saúde do país, onde a alocação de recursos deve ser muito criteriosa.

Uma série de fatores clínicos e epidemiológicos, resumidos, respectivamente, nas tabelas 1 e 2, vem sendo utilizados na seleção dos pacientes de risco para câncer da tireóide. Nos últimos anos, a biologia molecular vem proporcionando uma maior compreensão da etiopatogenia e dos fatores envolvidos no risco ao câncer,

Resumo

Em contraste com os 5-10% da população que apresenta nódulos, o câncer da tireóide é responsável por menos do que 1.6% dos cânceres. Assim, é prioritário encontrar métodos de rastreamento capazes de identificar indivíduos de risco para câncer entre os portadores de nódulos. Algumas características clínicas e epidemiológicas, entre outros fatores, têm se mostrado importantes nesta identificação. Mais recentemente, técnicas de biologia molecular vem permitindo a identificação dos polimorfismos genéticos que compõem a base da susceptibilidade ao câncer. Usando uma PCR triplex que inclui o gene da β -globina como controle da qualidade do DNA para estudar *GSTM1* e *GSTT1* e PCR-SSCP-sequenciamento para identificar os polimorfismos do *GSTP1*, comparamos os genótipos de pacientes com nódulos malignos, incluindo carcinomas papilíferos (PC) e carcinomas foliculares (FC), com nódulos benignos e com controles saudáveis. Os pacientes com PC e FC apresentavam mais frequentemente variantes do alelo *GSTP1* do que a população controle ($p < 0.0001$). A herança do genótipo nulo combinado para *GSTT1* e *GSTM1* também aumentou o risco de câncer da tireóide ($p < 0.005$). Sugerimos que o perfil de GST realizado através de um simples exame de sangue periférico pode ser um instrumento útil na identificação de indivíduos susceptíveis ao câncer da tireóide.

trazendo assim novos métodos de rastreamento.

Compreendemos atualmente que a grande maioria dos cânceres do ser humano ocorre por uma interação entre fatores ambientais como fumaça de cigarro, alimentos e bebidas, poluição urbana e industrial, etc e a bagagem genética de cada indivíduo.⁶ Polimorfismos de genes que codificam enzimas responsáveis pelo metabolismo de carcinógenos, como as do sistema da glutatona s-transferase (GST), estão relacionados com desenvolvimento de vários tipos de câncer. Até o presente momento, pelo menos 5 genes diferentes, mu, alfa, pi, teta e sigma, foram identificados como causadores de alteração na atividade enzimática. Existem várias evidências de que a ausência de uma ou mais de uma forma de GST ou variantes alélicas que expressam diferentes combinações de herança étnica destas enzimas (polimorfismo hereditário) são mais susceptíveis de sofrer stress químico.^{6,7}

Tabela 1. Fatores epidemiológicos de risco para câncer de tireóide.

| |
|---|
| 1. Radiação ionizante terapêutica ou acidental |
| 2. Predisposição familiar |
| -carcinoma papilífero familiar: raro, caracterização genética pobre |
| -polipose adenomatosa familiar: - até 160 x risco mulheres < 35 anos |
| -doença de Cowden |
| -neoplasia endócrina múltipla (nem) |
| 3. Ingesta de iodo |
| -déficit de iodo: maior risco de carcinoma folicular, > incidência de bmn |
| -suficiência de iodo: predomina o carcinoma papilífero |
| 4. Tireoidopatias pré-existentes |
| -adenoma folicular: predispõe ao carcinoma folicular |
| -doença de Graves |
| -tireoidite crônica de Hashimoto: linfoma tireoidiano |
| 5. Fatores hormonais e reprodutivos |
| 6. Fatores étnicos e geográficos |
| 7. Dieta e drogas |

Tabela 2. Fatores clínicos relacionados a malignidade no nódulo de tiróide.

| 1. História |
|--|
| -irradiação externa |
| -história familiar de câncer de tiróide |
| -20 anos < idade > 60 anos |
| -sexo masculino |
| 2. Características do nódulo |
| -de tamanho, principalmente durante terapia supressiva |
| -duro, firme, superfície irregular |
| 3. Outros sintomas |
| -rouquidão, disfagia, paralisia de cordas vocais. |
| -gânglios cervicais |

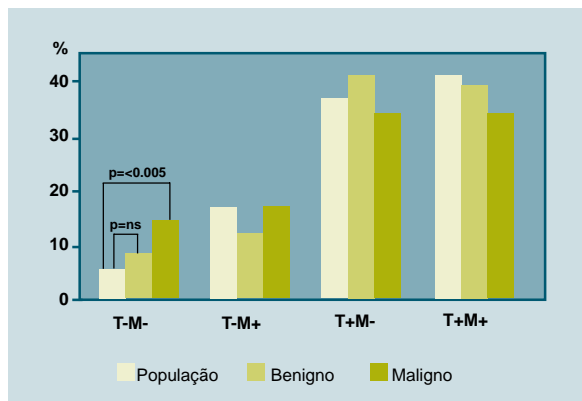


Figura 1. Comparação entre os diferentes padrões de herança polimórfica para os alelos *GSTT1* (T) e *GSTM1* (M) representados como ausentes (-) ou presentes (+) em 300 indivíduos normais da população de Campinas, 49 casos de bócio benigno e 67 casos de carcinomas malignos da tiróide.

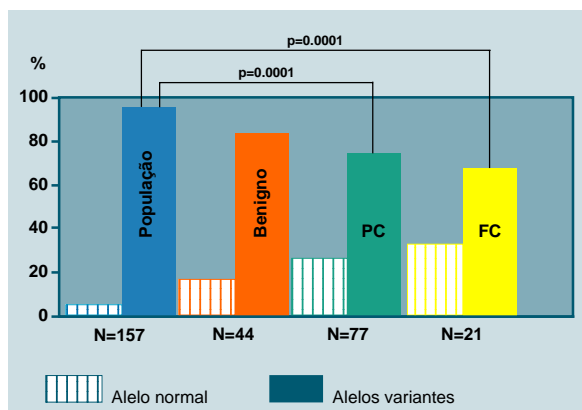


Figura 2. Comparação entre os diferentes padrões de herança polimórfica para os alelos normais do gene *GSTP1* representados em barras abertas e para os alelos variantes de *GSTP1* em barras quadriculadas em indivíduos normais da população de Campinas, pacientes com bócio benigno e carcinomas papilíferos e foliculares da tiróide.

Os genes *GST mu 1* (*GSTM1*) e *GST teta 1* (*GSTT1*) possuem uma variante alélica nula nos quais o gene inteiro está ausente e, portanto, não existe codificação ou produção da respectiva enzima. O gene *GST pi 1* (*GSTP1*) possui um polimorfismo de substituição do aminoácido I105V que resulta na produção de uma enzima variante com menor atividade e capacidade de detoxificação.

Com a finalidade de avaliar a importância do perfil genotípico das GSTs na susceptibilidade ao câncer da tiróide, estudamos inicialmente o perfil genotípico de 116 portadores de nódulos tireoidianos, incluindo 49 casos benignos (38 bóciolos multinodulares e 11 adenomas foliculares) e 67 casos malignos (50 carcinomas papilíferos e 17 foliculares). A população controle foi composta de 300 indivíduos saudáveis da mesma região. Todos os indivíduos e pacientes foram cuidadosamente examinados e interrogados quanto a hábitos alimentares, uso de drogas, cigarros, patologias presentes ou prévias, em especial da tiróide, exposição a radiação ionizante, antecedentes familiares e fatores considerados de ris-

co para câncer em geral e da tiróide em particular. Comparamos o genótipo obtido através de extração de DNA de sangue periférico com o do DNA extraído de 35 casos em que obtivemos o tumor tireoidiano, sempre obtendo resultados idênticos. O método usado foi uma PCR triplex em que ambos os genes, *GSTP1* e *GSTP1*, tinham suas seqüências amplificadas juntamente com uma seqüência do gene da β -globina, controlando-se desta forma a qualidade do DNA extraído. A figura 1 mostra que a distribuição de genótipos é bastante semelhante entre os portadores de nódulos benignos, malignos e a população controle exceto quando os 2 genes estão ausentes. Estes casos são muito mais frequentes entre os portadores de neoplasias malignas, de forma que a ausência dos 2 genes, combinada, significa um risco 2,6 vezes maior para o desenvolvimento de câncer da tiróide.⁸

Numa segunda fase desta investigação, aumentamos o número de tumores malignos para 98 casos, incluindo 77 carcinomas papilíferos e 21 foliculares. Utilizamos ainda 44 nódulos benignos e uma população controle de 157 indivíduos normais para genotipar as variantes alélicas do gene *GSTP1*, cuja relação com o câncer de cabeça e pescoço é maior segundo a literatura.⁹ Para tanto, lançamos mão de um método de rastreamento de mutações, a *single strand conformation polymorphism analysis* (SSCP) cujos resultados foram confirmados pelo sequenciamento direto de todas as amostras que apresentavam suspeita de alteração no padrão de corrida eletroforética. Os resultados obtidos podem ser visualizados na figura 2. Embora as variantes alélicas de *GSTP1* não distingam bócio de câncer nem adenomas de carcinomas foliculares, os indivíduos com genótipo variante, ajustado para sexo, idade, uso de tabaco e drogas, possuem uma chance de apresentarem câncer 5.7 vezes maior do que a população controle em relação ao carcinoma papilífero e 8.2 vezes maior do que a população controle para o carcinoma folicular.¹⁰

Não houve associação entre o genótipo para qualquer GST e as características clínicas dos pacientes, parâmetros da agressividade do tumor no diagnóstico ou comportamento durante o seguimento.

Também, não foi encontrada relação entre o perfil genotípico para GSTs e os fatores de risco para o aparecimento de tumores da tiróide benignos e malignos que foram investigados, isto é, idade, sexo, cor, história de patologia tireoidiana prévia, uso de drogas ou medicamentos ou fumo. Assim, tal perfil genotípico parece relacionar-se apenas ao risco do paciente adquirir um câncer da tiróide.

Como a susceptibilidade a carcinógenos químicos pode modificar o risco do câncer da tiróide? Diversos produtos químicos causam neoplasia de tiróide em roedores por um efeito carcinogênico direto, ativando os oncogenes, inativando os genes supressores tumorais e produzindo alterações específicas na expressão e função dos genes envolvidos no crescimento celular, diferenciação e tempo de vida da célula.¹¹ Carcinógenos químicos também podem, através de uma variedade de mecanismos, alterar a função da tiróide e produzir uma neoplasia secundária ao desequilíbrio hormonal.¹¹ No entanto, até o momento, o único fator reconhecidamente capaz de produzir tumores benignos e malignos na tiróide humana, tanto do ponto de vista experimental quanto por evidências clínico-epidemiológicas, é a radiação ionizante.^{2,3} Vários estudos epidemiológicos relacionaram a ingestão de cereais refinados,¹² vegetais crucíferos,¹³ alimentos marinhos,¹⁴ laticínios¹⁵ com maior risco de câncer da tiróide, mas outros não encontraram tal associação.^{16,17} Da mesma forma, a exposição a carcinógenos ambientais e mesmo ao cigarro são fatores discutíveis na susceptibilidade ao câncer da tiróide.^{13,18} A ingestão de iodo está nitidamente relacionada à diminuição da prevalência de carcinomas foliculares e parece se relacionar com discreto aumento nos carcinomas papilíferos, mas ainda se discute o efeito de fatores ambientais no câncer da tiróide.^{18,19}

Dados relativos ao perfil das GSTs em pacientes com patologias tireoidianas são escassos.

Conhecemos apenas o estudo de Hernandez et al, que não conseguiu demonstrar relação entre o perfil das GSTs e a susceptibilidade a o câncer da tiróide em moradores de Barcelona, Espanha.²⁰ Além de possível influência do método menos sensível usado por Hernandez (restrição enzimática), podemos aventar as diferenças étnicas de nossa população, exposição a diferentes fatores ambientais e hábitos alimentares diferentes dos

européus como principais causas de tal diferença. Na verdade, acumulam-se evidências de que as GSTs e suas variantes alélicas possuem afinidades específicas por diferentes substratos.²¹⁻²⁴ Assim, é possível que a herança de fatores de proteção contra fatores ambientais, como as enzimas do sistema GST, faça parte dos fatores responsáveis pelas diferenças na incidência do câncer da tireóide pelo mundo.¹⁴

Nosso laboratório prossegue na investigação de outros genes codificadores de enzimas do sistema GST, do citocromo P450 (CYP), do sistema n-acetil-transferase (Nat) e de outros sistemas de metabolismo de xenobióticos. Acreditamos que o uso de perfis genéticos, juntamente com os clássicos fatores clínicos e epide-

miológicos de risco, poderá nos auxiliar na importante decisão de escolher, entre os portadores de nódulos da tireóide, os indivíduos que possuem risco de desenvolver câncer.

Recepción: 26/1/2004 - Aprobación: 24/2/2004

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



Más información en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía, full text.

Ganancia ponderal después de la cirugía funcional en la enfermedad de Parkinson

Hospital de Sant Pau, Barcelona, España



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com



Alexandre Gironell, Columnista Experto de SIIC
Adjunto Servicio Neurología, Trastornos del Movimiento, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España

Abstract

Background: *The origin of weight gain after functional surgery for Parkinson's disease (PD) is incompletely known. We have done a prospective study to determine the possible causes of weight gain after pallidal and subthalamic surgery. Methods:* Twenty seven patients were studied with a follow-up of 12 months. *The relationship between weight gain and changes in motor situation, levodopa dosage, dyskinesias, dysphagia and mood state were analyzed. The patients filled a questionnaire about the severity and etiology of weight gain. Results:* Weight gain was noted in 26 patients (mean of 4.7 kg). *It was found a significant correlation between weight gain and improvement of dyskinesias (AIMS) ($r = 0.461$, $p = 0.023$), the scores of the UPDRS part III, ($r = 0.479$; $p = 0.028$), and a significant inverse correlation with the pre-operative weight of the patient ($r = -0.399$, $p = 0.050$). Weight gain was most pronounced with bilateral than unilateral pallidal surgery ($p = 0.021$). The majority of patients referred weight gain as a slight adverse event and secondary to the improvement of dyskinesias. Conclusion:* Functional surgery for PD, independently of the surgical target, provokes weight gain which is benign in the majority of cases. Reduction of energy expenditure with respect to the pre-operative situation would be the responsible of that phenomenon.

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa en la que además de los cuatro signos guía: temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural, existen otros signos y síntomas acompañantes que complican el curso de la enfermedad. Este es el caso de la pérdida de peso.¹⁻⁴ Esta puede acontecer temprano pero lo más habitual es que sea notoria e intensa en etapas más avanzadas de la enfermedad. La patogénesis de este fenómeno no es conocida, si bien se ha postulado que la pérdida de peso en la EP podría ser secundaria a la pérdida de contenido graso más que a una reducción de la masa muscular.^{1,4,5} Con el renacimiento de la cirugía funcional para la EP, a

Resumen

Objetivo: Realizamos un estudio prospectivo para determinar las posibles causas de la ganancia ponderal después de la cirugía funcional de la enfermedad de Parkinson (EP). **Métodos:** Se estudiaron 27 pacientes con un seguimiento posoperatorio de 12 meses. Se relacionó el aumento ponderal con los cambios de la situación motora, dosis de levodopa, discinesias, disfagia y estado de ánimo. Los pacientes completaron un cuestionario sobre la gravedad y las causas del aumento ponderal. **Resultados:** Se registró un aumento ponderal en 26 pacientes (media 4.7 kg). Se halló una correlación significativa con la mejora de la escala de discinesias (AIMS) ($r = 0.461$, $p = 0.023$) y de la parte motora de la escala UPDRS ($r = 0.479$; $p = 0.028$), así como una correlación inversa significativa con el peso inicial del paciente ($r = -0.399$, $p = 0.050$). La ganancia ponderal fue superior con la cirugía palidial bilateral respecto de la unilateral ($p = 0.021$). La mayoría de los pacientes consideraron el aumento ponderal como un efecto adverso leve y secundario a la mejora de las discinesias. **Conclusiones:** La cirugía funcional de la EP provoca un aumento ponderal que es benigno en la mayoría de casos. La reducción del gasto energético con respecto a la situación prequirúrgica podría ser responsable de este fenómeno.

principios de la década de los '90, se observó que además de las mejoras en los signos y síntomas guía de la enfermedad se produce un aumento ponderal inesperado y significativo.^{6,7} Se postularon diversas causas para este aumento ponderal: 1) mejora en la deglución; 2) mejora en la capacidad de llevar la comida a la boca (ya sea por disminución de las discinesias como por mejora del parkinsonismo); 3) cambios en la eficiencia homeostática de energía con disminución del gasto energético (ya sea por reducción de las discinesias, del temblor o del tono muscular); 4) reducción de las náuseas y de la anorexia asociadas con el tratamiento dopaminérgico; 5) aumento del apetito, y 6) alteración de los mecanismos fisiológicos del control metabólico resultado de la lesión concreta de la diana quirúrgica.

Existen escasos estudios que investiguen las posibles causas de la ganancia ponderal que tiene lugar después de la cirugía fun-

Participaron en la investigación: Berta Pascual-Sedano, Licenciado en Medicina y Cirugía; Jaime Kulisevsky, Doctor en Medicina y Cirugía, Servicio de Neurología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Tabla 1. Puntuaciones de las diferentes escalas aplicadas antes y seis meses después de la cirugía en el grupo de pacientes intervenidos de palidotomía unilateral.

| | Antes de la cirugía | Después de la cirugía |
|--------------------------|---------------------|-----------------------|
| Peso | 68.6 ± 11.2 | 72.0 ± 11.4 |
| UPDRS parte III "off" | 53.0 ± 13.9 | 41.0 ± 14.2 |
| Temblores | 14.2 ± 3.2 | 12.3 ± 4.2 |
| Rigidez | 13.6 ± 3.6 | 8.6 ± 4.1 |
| Bradicinesia | 23.7 ± 6.6 | 14.9 ± 5.5 |
| Marcha | 3.4 ± 0.4 | 3.3 ± 0.2 |
| Disfagia | 2.1 ± 0.2 | 2.1 ± 0.2 |
| Escala depresión de Beck | 23.2 ± 6.2 | 20.2 ± 6.6 |
| Dosis equivalente L-Dopa | 983.3 ± 487.3 | 1 188 ± 333.3 |
| Discinesias | 44.3 ± 5.5 | 26.5 ± 4.8 |

Tabla 2. Puntuaciones de las diferentes escalas aplicadas antes y seis meses después de la cirugía en el grupo de pacientes intervenidos de ECP palidal bilateral.

| | Antes de la cirugía | Después de la cirugía |
|--------------------------|---------------------|-----------------------|
| Peso | 61.1 ± 15.0 | 66.3 ± 14.8 |
| UPDRS parte III "off" | 60.71 ± 12.5 | 36.7 ± 11.6 |
| Temblores | 17.3 ± 4.6 | 14.0 ± 3.8 |
| Rigidez | 14.5 ± 4.4 | 8.7 ± 5.0 |
| Bradicinesia | 25.4 ± 5.8 | 15.3 ± 3.9 |
| Marcha | 3.2 ± 0.3 | 2.9 ± 0.6 |
| Disfagia | 1.9 ± 0.6 | 2.1 ± 0.2 |
| Escala depresión de Beck | 17.2 ± 5.9 | 15.5 ± 6.0 |
| Dosis equivalente L-Dopa | 982.1 ± 494.0 | 1 074 ± 440.3 |
| Discinesias | 45.1 ± 4.9 | 8.5 ± 3.3 |

Tabla 3. Puntuaciones de las diferentes escalas aplicadas antes y seis meses después de la cirugía en el grupo de pacientes intervenidos de ECP subtalámica bilateral.

| | Antes de la cirugía | Después de la cirugía |
|--------------------------|---------------------|-----------------------|
| Peso | 72.6 ± 15.0 | 77.1 ± 15.8 |
| UPDRS parte III "off" | 59.9 ± 15.5 | 40.9 ± 13.4 |
| Temblores | 18.2 ± 6.4 | 13.3 ± 4.6 |
| Rigidez | 15.0 ± 3.3 | 10.2 ± 2.8 |
| Bradicinesia | 24.4 ± 5.5 | 17.7 ± 3.8 |
| Marcha | 3.4 ± 0.5 | 3.1 ± 0.8 |
| Disfagia | 1.9 ± 0.3 | 2.0 ± 0.2 |
| Escala depresión de Beck | 18.8 ± 5.4 | 16.6 ± 4.4 |
| Dosis equivalente L-Dopa | 1020 ± 490.2 | 960.4 ± 657.6 |
| Discinesias | 42.3 ± 3.9 | 14.2 ± 5.7 |

cional en la EP, todos ellos están centrados en la cirugía del núcleo pálido.^{6,7} Hemos realizado un estudio prospectivo longitudinal para determinar qué variables clínicas correlacionan mejor con el aumento de peso posquirúrgico.

Asimismo, efectuamos una comparación del aumento ponderal acontecido según la diana quirúrgica inactivada. Este análisis, de forma indirecta, podría ayudar a conocer mejor los mecanismos responsables de la pérdida de peso asociada a la EP.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se reclutaron para este estudio 27 pacientes consecutivos intervenidos en nuestro centro con seguimiento posoperatorio de 12 meses. En 9 pacientes se realizó palidotomía unilateral; en otros 9, estimulación cerebral profunda (ECP) palidal bilateral, y en otros 9, ECP del núcleo subtalámico bilateral. En todos los casos, en el acto quirúrgico se utilizó el microrregistro neuronal intraoperatorio. Todos los pacientes cumplían los criterios de inclusión aplicados en nuestro centro para cirugía funcional de la EP: criterios clínicos de EP idiopática con grado importante de incapacidad funcional producida por los síntomas parkinsonianos y fluctuaciones motoras y discinesias; estos síntomas debían necesariamente ser refractarios al tratamiento farmacológico antiparkinsoniano administrado de forma adecuada. Se excluyeron los pacientes afectados de enfermedades generales o neurológicas que contraindicasen la cirugía, los pacientes con deterioro cognitivo o alteraciones psicoafectivas que impidiesen

una adecuada colaboración durante la intervención y los pacientes con notable atrofia cerebral en los estudios de neuroimágenes.

Métodos de valoración clínica

Los pacientes fueron pesados preoperatoriamente (1 semana), y al cabo de un mes, seis meses y 12 meses de la intervención. Al mismo tiempo, los signos y síntomas parkinsonianos eran evaluados con la parte III, o motora, de la escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) que engloba 14 apartados con un máximo de 108 puntos.⁸ La evaluación de esta escala se efectuaba en situación farmacológica de *off* (12 horas después de la última toma de levodopa), de acuerdo con las especificaciones del protocolo CAPIT.⁹ Se valoró la puntuación global de la escala (0-108), así como la puntuación de los apartados sobre temblor (0-28), rigidez (0-20), bradicinesia (0-32) y marcha (0-4). También se evaluó en cada visita la dosis diaria equivalente de levodopa según una conversión de la dosis de fármacos antiparkinsonianos.¹⁰ Las discinesias se estudiaron según las indicaciones de la escala de movimientos involuntarios (AIMS).¹¹ Esta escala permite graduar la intensidad de las discinesias y valorar el grado de afectación específica en 9 localizaciones corporales distintas (cara, boca, lengua, barbilla, tronco y las cuatro extremidades) según la siguiente gradación: 0 = ausencia, 1 = mínimas, 2 = discretas, 3 = moderadas y 4 = violentas. Para valorar la intensidad global de las discinesias se sumaron los resultados obtenidos aplicando la gradación previa en los siguientes tres apartados: incapacidad, conciencia e intensidad de las discinesias. La puntuación máxima de esta escala es de 48 puntos.

También se evaluó en cada visita el grado de disfagia con el ítem de este trastorno de la parte II de la escala UPDRS: 0 = ningún problema de disfagia, 1 = atragantamiento excepcional, 2 = atragantamiento ocasional, 3 = necesidad de comida triturada, 4 = necesidad de sonda nasogástrica o gastrostomía. Asimismo, en cada valoración clínica del estudio el paciente rellenaba la escala de depresión autoadministrada de Beck (puntuación máxima de 73 puntos).¹² Con el fin de estudiar los posibles factores causantes del aumento ponderal, en cada visita se preguntaba al paciente si el aumento ponderal, en caso de producirse, se trataba de un efecto adverso grave, moderado, leve o si no era considerado un efecto adverso de la cirugía. Asimismo se preguntaba al paciente o a su familia qué causa era, entre las siguientes, según su opinión, la responsable del aumento ponderal: 1) disminución de las discinesias por levodopa, 2) aumento del apetito no patológico, 3) comportamiento alimentario patológico (bulimia), 4) mayor accesibilidad al alimento o facilidad para comer, o 5) otras causas.

Análisis estadístico

Para determinar si existían diferencias significativas entre la variable peso obtenida en la exploración prequirúrgica frente a la obtenida en las visitas posquirúrgicas se utilizó la prueba de la t de Student para datos apareados. Para evaluar la relación entre el aumento ponderal y el tipo de procedimiento quirúrgico se utilizó el análisis de varianzas (ANOVA) de dos factores: uno de medidas repetidas, tiempo (basal, +1, +6 y +12 meses), y el otro de medidas independientes: tipo de cirugía. Se realizaron dos ANOVA; en el primero, el factor tipo de cirugía estaba compuesto por ECP palidal bilateral y ECP subtalámica bilateral, y en el segundo por palidotomía unilateral y ECP palidal bilateral.

También se evaluó la existencia de una relación en el global de la serie entre el aumento ponderal a los seis meses poscirugía y la edad del paciente, tiempo de evolución de la enfermedad, peso inicial del paciente, así como con el porcentaje de cambio a los seis meses después de la cirugía con respecto a la situación basal de las variables: escala UPDRS parte III en situación de *off*, subescalas de temblor, rigidez, bradicinesia, marcha, escala de discinesias, escala de disfagia y escala de depresión de Beck. La correlación entre la ganancia ponderal y la variación de la dosis diaria equivalente de levodopa se realizó por separado en función de la diana quirúrgica. Finalmente se llevó a cabo un análisis descriptivo de los resultados del cuestionario sobre la gravedad y las causas subjetivas de la ganancia ponderal.

Resultados

El aumento ponderal se registró en 26 de los 27 pacientes (96%), los promedios de aumento fueron: en la valoración +1

mes, 1.96; + 6 meses, 4.45, y + 12 meses, 4.7 kg (figura 1). La ganancia ponderal fue significativa en todas las valoraciones poscirugía respecto del peso basal (en todos los casos $p < 0.0005$); asimismo, también resultaron significativos el aumento ponderal a + 12 meses con respecto a + 6 meses ($p = 0.039$).

El estudio del análisis de la varianza fue significativo cuando se estudió el factor tiempo ($p < 0.0005$) y no mostró cambios significativos al estudiar el factor tipo de cirugía ni en la interacción de ambos factores cuando se limitaba el factor cirugía a ECP palidal y ECP subtalámica. Cuando se limitó el factor tipo de cirugía a palidotomía unilateral y ECP palidal bilateral se obtuvieron diferencias significativas cuando se estudió el factor tiempo ($p < 0.0005$), el factor tipo de cirugía ($p = 0.021$), así como en la interacción de ambos factores ($p = 0.013$).

En las tablas 1, 2 y 3 se muestran las puntuaciones obtenidas en las diferentes escalas del estudio en situación basal y seis meses después de la cirugía. Se halló una correlación significativa entre la ganancia ponderal y el porcentaje de mejora en la escala de discinesias ($r = 0.461$; $p = 0.023$). También se halló una correlación significativa con el porcentaje de mejora de la parte motora de la escala UPDRS en situación farmacológica off ($r = 0.479$; $p = 0.028$), así como una correlación inversa significativa con el peso inicial del paciente ($r = -0.399$; $p = 0.050$) (figuras 2 a 4).

No se encontró correlación significativa en el estudio de la ganancia ponderal poscirugía con el porcentaje de cambio de las subescalas de temblor, rigidez, bradicinesia, marcha, disfagia, así como la edad del paciente, el tiempo de evolución de la enfermedad y la escala de depresión autoadministrada de Beck. Asimismo, no se halló ninguna correlación del aumento ponderal y el porcentaje de variación de la dosis diaria equivalente de levodopa en los enfermos intervenidos del núcleo pálido ni en los intervenidos en el núcleo subtalámico.

El 76% de los pacientes no consideraron el aumento ponderal como efecto adverso; 14% lo consideraron efecto adverso leve, y 10%, efecto adverso moderado. Ningún paciente de nuestra serie consideró el aumento ponderal como efecto adverso grave. Un 54% de los pacientes refirieron el aumento ponderal como secundario a la disminución de movimientos involuntarios por la levodopa; 23% como secundario a aumento del apetito no patológico; 15% secundario a la mayor facilidad/accesibilidad para comer; 2.5% a comportamiento alimentario patológico (bulimia), y 5% a otros motivos (empeoramiento de la marcha, mejora del temblor) (figura 5).

Discusión

En el presente estudio hallamos un aumento ponderal significativo después de la cirugía funcional de la EP, con una ganancia media de 4.7 kg a los 12 meses. Este aumento ponderal se mantuvo a lo largo de los 12 meses de seguimiento y tiene lugar independientemente de la diana quirúrgica escogida. Ahora bien, en la cirugía palidal bilateral el aumento ponderal es significativamente superior que en la cirugía palidal unilateral. El aumento ponderal correlaciona con la mejoría de los movimientos involuntarios por levodopa y de la situación motora del paciente, así como de manera inversa con su peso inicial (a menor peso inicial mayor ganancia ponderal poscirugía). No hallamos correlación con la edad, la duración de la enfermedad, mejoras en temblor, disfagia, rigidez, variaciones en la dosificación de levodopa o con cambios del estado de ánimo.

El análisis subjetivo de los pacientes y sus familias en nuestra serie demuestra cómo la reducción de discinesias es la causa probable subjetiva del aumento ponderal. Cabe destacar, asimismo, que se registró un bajo porcentaje de comportamiento alimentario patológico, de manera similar a las dos series previas.^{6,7} Un dato interesante del presente estudio es que la mayoría de los pacientes no perciben el aumento ponderal como efecto adverso.

Estos resultados son en general coincidentes con los trabajos previos. En el trabajo de Lang y col.⁶ se halló un aumento ponderal de 3.6 kg después de 12 meses de una palidotomía unilateral. En este trabajo, para aproximadamente el 50% de los pacientes o sus familiares el aumento ponderal se debía a disminución de las discinesias. Un 64% consideraba como el factor más importante la mayor facilidad para comer, ya sea por mejora del parkinsonismo o de la discinesia o de ambos. En el trabajo de Ondo y col.⁷ el aumento ponderal a los 12 meses de una palidotomía unilateral

Figura 1. Histograma donde se muestra el aumento ponderal a lo largo de los 12 meses de seguimiento en los pacientes de nuestra serie según el tipo de intervención quirúrgica.

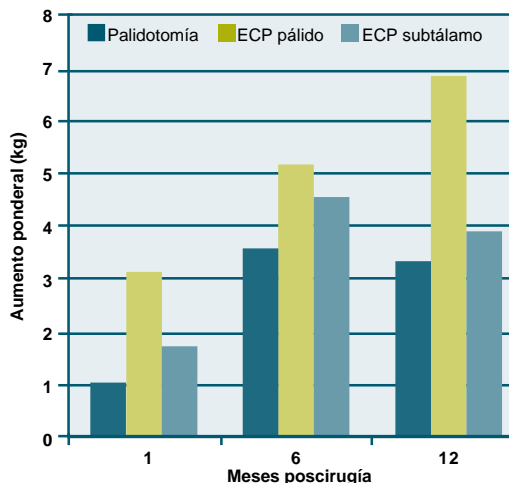


Figura 2. Representación de los resultados en porcentajes del cuestionario de las causas subjetivas de ganancia ponderal en la serie presente.

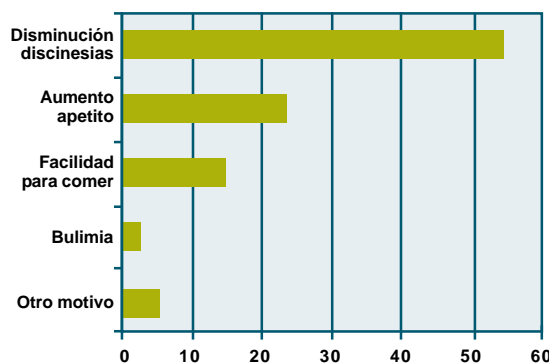
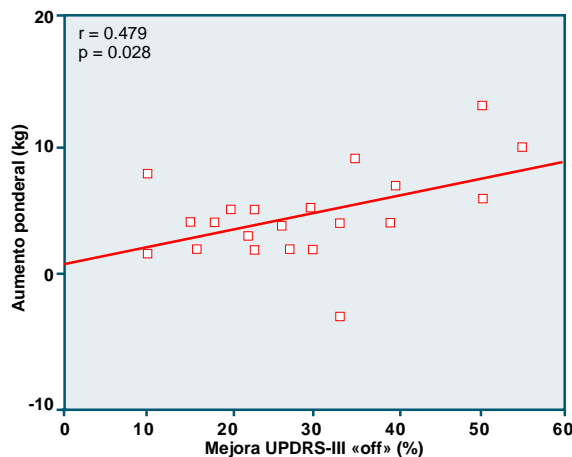


Figura 3. Correlación entre el aumento ponderal y el porcentaje de mejora en la parte III de la escala UPDRS en situación farmacológica off a los seis meses después de la cirugía.



es de 4 kg. En este estudio, el aumento ponderal después de la palidotomía correlacionó con la mejora de la escala UPDRS, y del temblor, pero no con el porcentaje de mejora de las discinesias (valoradas con la escala UPDRS). Esta discordancia con los resultados de la serie presente puede deberse al empleo de otra escala de valoración de las discinesias. La escala de discinesias AIMS que aplicamos en nuestro estudio es, a nuestro entender, el método de valoración más sensible de este trastorno del movimiento, dado que puntúa por separado 9 localizaciones corporales distintas. Ahora bien, debemos tener presente la diferente sensibilidad de

Figura 4. Correlación entre el aumento ponderal a los seis meses poscirugía y el peso inicial de los pacientes.

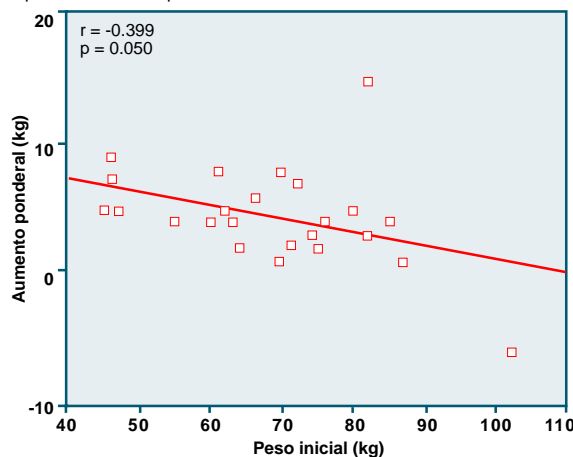
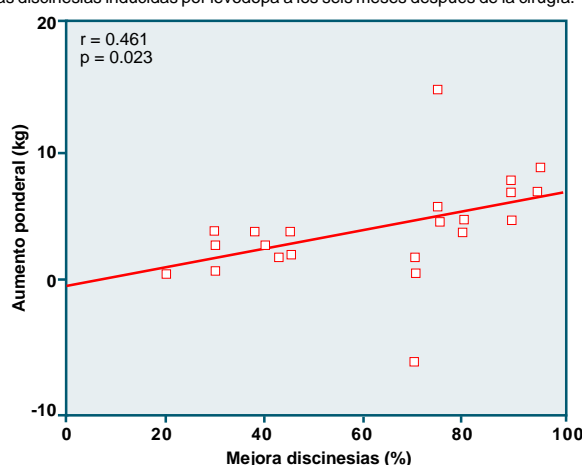


Figura 5. Correlación entre el aumento ponderal y el porcentaje de mejora de las discinesias inducidas por levodopa a los seis meses después de la cirugía.



esta escala comparada con las subescalas UPDRS empleadas para valorar temblor, rigidez, disfagia y marcha. Este es un factor que podría explicar la ausencia de correlación entre la mejora de algunos síntomas motores y la ganancia ponderal en nuestro estudio.

Posteriormente a la publicación del presente artículo, únicamente se realizó un trabajo sobre el aumento ponderal después de la cirugía funcional del núcleo subtálamo bilateral, que viene a confirmar los hallazgos de nuestro trabajo.¹³ En un grupo de 30 pacientes intervenidos, 29 de ellos evidenciaron un aumento ponderal significativo al cabo de un año de la intervención. En coincidencia con nuestro trabajo, también se halló correlación significativa entre la mejora de las discinesias y el aumento ponderal.

Se ha demostrado con medidas calorimétricas indirectas un aumento del gasto energético en la situación farmacológica de *off* en la EP en comparación con controles, aunque en otro estudio se halló que un enfermo de Parkinson sin movimientos involuntarios usa 15% menos energía que controles geriátricos, predominantemente debido a reducción de la actividad física.¹⁴⁻¹⁶ Se calcula que el gasto energético en situación de reposo constituye sólo del 40% al 60% del total de gasto diario, y que la actividad física es responsable del resto.¹⁶ En este punto cabe remarcar el importante papel de las discinesias, actividad física que aumenta de manera determinante el gasto energético en estos pacientes.

Es de suponer que una reducción de estos movimientos involuntarios conlleva un menor gasto energético. En nuestro estudio, la correlación del aumento ponderal con la escala clínica de discinesias, la valoración subjetiva de los pacientes, junto con el hecho de una mayor ganancia ponderal en la cirugía bilateral apoyan la hipótesis del papel predominante de las discinesias en la pérdida de peso que tiene lugar en la EP.

Otros aspectos en la EP podrían explicar la pérdida de peso. La disfagia típicamente ocurre tarde en el trastorno, y no explicaría la pérdida de peso en fases más precoces de la enfermedad.¹⁷

Asimismo, patologías con mucha mayor disfagia, como la PSP, no presentan pérdida de peso hasta estadios avanzados de la enfermedad.^{4,14} En nuestro estudio, como en el de Ondo y col.,⁷ no hallamos ninguna relación entre mejora posquirúrgica del grado de disfagia y aumento ponderal.

Por otra parte, no existe ninguna evidencia de que la pérdida de peso en la EP sea resultado de una menor ingesta calórica.¹⁸ En efecto, los estudios sugieren que los enfermos con EP ingieren mayor contenido calórico, especialmente carbohidratos, comparados con controles.^{2,19} En nuestra serie, después de la cirugía funcional, nuestros pacientes generalmente comunican sólo un discreto aumento de la ingesta calórica, y es muy rara la aparición de bulimia.

Es conocida la estrecha relación entre EP y síndrome depresivo. Podría ser plausible una mejora del apetito con la consiguiente ganancia ponderal asociada con la mejora del estado anímico de los pacientes después de la cirugía. Sin embargo, en nuestro estudio no hallamos ninguna relación entre los cambios del estado de ánimo y el aumento de peso.

Por otra parte, es bien conocido que la homeostasis del peso depende de manera crítica de la función hipotalámica.²⁰ En estudios animales se observó que la ablación del hipotálamo lateral conlleva una disminución del peso corporal, mientras que la ablación del hipotálamo medial aumenta el peso corporal.^{21,22} En la EP se demostró consistentemente la presencia de cuerpos de Lewy junto con otras evidencias de degeneración neuronal y reducción de la actividad dopaminérgica en el hipotálamo.^{23,24} La concentración de cuerpos de Lewy en el hipotálamo lateral es mucho mayor que la de la parte medial.²⁵ Además, son conocidas las conexiones del hipotálamo con los ganglios basales (núcleo pálido interno y subtálamo), que podrían ser lesionadas en la cirugía funcional.^{26,27} Ahora bien, estas estructuras son difícilmente lesionadas durante el acto quirúrgico, sin que exista ninguna evidencia radiológica o cambios neuroendocrinos que sugieran que el hipotálamo resulte afectado.²⁸ Además, en las series de talamotomía estereotáxica en la EP no se informó aumento ponderal.²⁹ Finalmente, no existe evidencia consistente de que la EP afecte el metabolismo energético a nivel bioquímico, como sucede con la enfermedad de Huntington, otra enfermedad neurodegenerativa asociada con pérdida de peso.³⁰ En ésta, una proteína anormal puede inhibir directamente la glicer aldehído 3-fosfato deshidrogenasa, bloquear la glucólisis, aumentar el lactato, y reducir la eficiencia metabólica.³¹ La presencia de aumento ponderal significativo después de la cirugía funcional parece ir en contra de la existencia de una base bioquímica de la pérdida de peso en la EP.

Nuestro trabajo es el primero en analizar la variación ponderal después de la inactivación de las dos dianas quirúrgicas (núcleo pálido medial y núcleo subtálamo). No hallamos diferencias significativas entre el comportamiento del factor peso según la diana escogida, aunque numéricamente la cirugía palidal provocó mayor aumento ponderal. No existen estudios comparativos de las dos dianas, pero ambas demostraron eficacia para la mejora de los síntomas parkinsonianos y los movimientos involuntarios por levodopa, lo cual podría explicar la ausencia de diferencias significativas en el aumento ponderal poscirugía.³² En definitiva, con los resultados de nuestro estudio podemos plantear la hipótesis de que la causa del aumento ponderal después de la cirugía funcional de la EP no se debería propiamente a la lesión o inactivación del núcleo pálido medial o del núcleo subtálamo sino a los efectos positivos de estas técnicas sobre los movimientos involuntarios y la situación motora del paciente. Esta mejora conlleva una reducción del gasto energético con respecto a la situación prequirúrgica. Este efecto colateral de la cirugía funcional en la EP es benigno en la mayoría de casos y es más marcado cuanto mayor es la pérdida ponderal prequirúrgica. Los pacientes con EP candidatos a cirugía funcional de los ganglios basales deberían ser advertidos de este efecto secundario que parece tener lugar con independencia de la diana quirúrgica escogida.

Recepción: 4/3/2004 - Aprobación: 30/3/2004

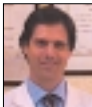
Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



Más información en www.siic.com: dirección de correspondencia, bibliografía, full text y patrocinio.

Efecto de la facoemulsificación sobre la presión ocular

Instituto de la Visión, Buenos Aires, Argentina



Daniel Badoza, Columnista Experto de SIIC
Jefe de Trabajos Prácticos Cátedra de Anatomía, Docente adscripto Cátedra de Oftalmología, Facultad de Medicina, UBA; Director asociado del Instituto de la Visión, Buenos Aires, Argentina

Abstract

Purpose: To analyze the effect of phacoemulsification on intraocular pressure (IOP) in normal and glaucomatous eyes. **Methods:** We performed phacoemulsification procedures through a clear-corneal temporal incision followed by implantation of foldable intraocular lens. We retrospectively analyzed: preoperative and postoperative IOP (day 1, months 1 & 3, years 1 & 2). Normal and glaucomatous cases were included in groups 1 & 2, respectively. We recorded the type of glaucoma and number of medications (NM) in group 2. **Results:** We analyzed 124 cases (group 1 = 92, group 2 = 32). IOP in group 1 (mm Hg) was 14.72 ± 2.4 (preoperative), 15.61 ± 5.4 (day 1), 12.76 ± 2.0 (month 3), 13.15 ± 2.3 (year 2). In group 2 PIO was 16.50 ± 3.1 mm Hg with 1.5 ± 0.8 NM (preoperative), 18.21 ± 7.1 with 1.7 ± 0.8 NM (day 1), 14.61 ± 1.3 with 0.48 ± 0.8 NM (month 3), 14.27 ± 2.5 with 0.18 ± 0.4 NM (year 2). The effect of phacoemulsification on IOP was statistically very significant in group 1 and moderately significant in group 2. NM significantly decreased in group 2, more pronounced in close-angle glaucoma. **Conclusions:** Phacoemulsification is useful in the surgical treatment of glaucoma and cataract, when a large decrease of IOP is not required.

El glaucoma y la catarata son patologías que muy frecuentemente coinciden en el mismo paciente, lo cual motiva una serie de preguntas sobre cuál es la mejor conducta a tomar para su manejo. En estudios recientes¹⁻³ se observó que la facoemulsificación primaria (FP) podría ser útil en el manejo de ciertos pacientes glaucomatosos, aunque los seguimientos no fueron muy largos.

Comparamos el efecto de la FP moderna sobre la presión ocular (PIO) en el corto y el largo plazo tanto en pacientes normales y glaucomatosos, y evaluamos también en estos últimos el efecto sobre el número de medicaciones.

Pacientes y métodos

Revisamos de manera retrospectiva los protocolos quirúrgicos de 124 pacientes en los que se realizó facoemulsificación. Los pacientes normales y glaucomatosos fueron incluidos en los grupos 1 y 2, respectivamente.

Se analizaron estadísticamente los siguientes datos: edad, sexo, PIO preoperatoria y posoperatoria (primer día, primer y tercer mes, primer y segundo año). En el grupo 2 registramos el tipo de glaucoma –glaucoma de ángulo abierto, glaucoma de ángulo estrecho y pseudoexfoliativo– y el número de medicaciones (NM).

Técnica quirúrgica

Las cirugías fueron realizadas por un mismo cirujano (DB). Todos los casos fueron operados bajo anestesia tópica, a través de

Tabla 1. Total de casos, edad y sexo en cada grupo.

| | Grupo 1 Normales | Grupo 2 Glaucomatosos |
|------------------------|---------------------|--------------------------|
| n | 92 | 32 |
| Edad | 73.9 ± 8.3 | 72.2 ± 7.9 |
| Relación Varón / Mujer | 2.52 | 3.57 |

Resumen

Objetivos: Analizar el efecto de la facoemulsificación sobre la presión intraocular (PIO) en ojos normales y glaucomatosos. **Métodos:** Realizamos facoemulsificaciones a través de incisión en córnea clara temporal con implante de lente intraocular plegable. Analizamos retrospectivamente: PIO preoperatoria y posoperatoria (primer día, primer y tercer mes, primer y segundo año). Los casos normales y glaucomatosos fueron incluidos en los grupos 1 y 2, respectivamente. Recabamos tipo de glaucoma y número de medicaciones (NM) en el grupo 2. **Resultados:** Analizamos 124 casos (grupo 1 = 92, grupo 2 = 32). La PIO en el grupo 1 (en mm Hg) fue 14.72 ± 2.4 (preoperatoria), 15.61 ± 5.4 (día 1), 12.76 ± 2.0 (mes 3), 13.15 ± 2.3 (año 2). En grupo 2, la PIO fue 16.50 ± 3.1 mm Hg con 1.5 ± 0.8 NM (preoperatoria), 18.21 ± 7.1 con 1.7 ± 0.8 NM (día 1), 14.61 ± 1.3 con 0.48 ± 0.8 NM (mes 3), 14.27 ± 2.5 con 0.18 ± 0.4 NM (año 2). El efecto de la facoemulsificación sobre la PIO fue estadísticamente muy significativo en el grupo 1 y moderadamente significativo en el grupo 2. El NM disminuyó significativamente en el grupo 2, con efecto muy pronunciado en los ángulos estrechos. **Conclusiones:** La facoemulsificación es útil en el tratamiento quirúrgico del paciente con catarata y glaucoma cuando no es necesario obtener una gran disminución de la PIO.

incisión corneana temporal. Luego de la facoemulsificación y la aspiración de masas corticales con técnica bimanual, se implantó un lente intraocular (LIO) plegable.

Medicación posoperatoria

Durante los primeros dos días posoperatorios se utilizó acetato de prednisolona al 1%, ofloxacina 0.3% 6 veces por día, los cuales fueron reducidos paulatinamente. Al primer mes posquirúrgico los pacientes no utilizaron más medicación.

En los pacientes del grupo 2 se mantuvo la medicación antiglaucomatosa durante el primer mes, excepto si la PIO hubie-

Tabla 2. PIO en pacientes normales.

| Control | Pacientes normales | |
|---------|--------------------|----------|
| | PIO | p |
| Preop. | 14.72 ± 2.48 | 0.1922 |
| Día 1 | 15.61 ± 5.47 | < 0.0001 |
| Mes 1 | 12.74 ± 2.06 | < 0.0001 |
| Mes 3 | 12.76 ± 2.00 | < 0.0001 |
| Año 1 | 13.03 ± 2.00 | < 0.0001 |
| Año 2 | 13.15 ± 2.34 | < 0.0001 |

Tabla 3. PIO y medicaciones en pacientes glaucomatosos.

| Control | Pacientes glaucomatosos | | | |
|---------|-------------------------|-------|-------------|----------|
| | PIO | p | NM | p |
| Preop. | 16.50 ± 3.14 | | 1.47 ± 0.88 | |
| Día 1 | 18.21 ± 7.12 | 0.119 | No evaluado | |
| Mes 1 | 14.75 ± 2.49 | 0.019 | 1.32 ± 2.64 | 0.779 |
| Mes 3 | 14.61 ± 1.34 | 0.003 | 0.48 ± 0.79 | < 0.0001 |
| Año 1 | 15.39 ± 2.34 | 0.140 | 0.09 ± 0.30 | < 0.0001 |
| Año 2 | 14.27 ± 2.53 | 0.027 | 0.18 ± 0.40 | < 0.0001 |

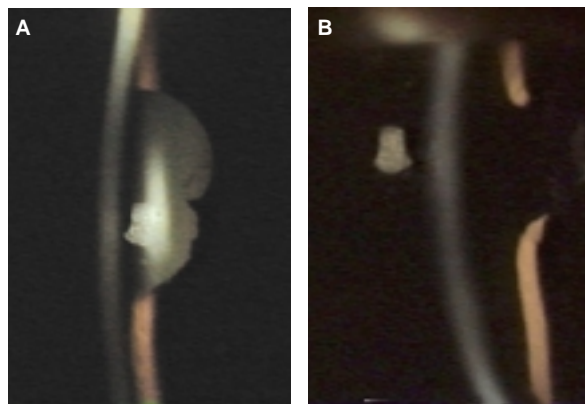
Tabla 4. PIO y número de medicaciones según tipo de glaucoma.

| | Angulo abierto | | Angulo estrecho | | Seudoexfoliativo | |
|-------------|----------------|------------|-----------------|------------|------------------|-------------|
| | Preop. | Año 2 | Preop. | Año 2 | Preop. | Año 2 |
| PIO (mm Hg) | 15.8 ± 3.3 | 14.6 ± 0.9 | 16.2 ± 2.9 | 13.4 ± 3.0 | 18.3 ± 3.9 | 13.0 ± 1.4 |
| NM | 1.16 ± 0.93 | 0.4 ± 0.54 | 1.53 ± 0.66 | 0.1 ± 0.2 | 1.86 ± 1.07 | 0.33 ± 0.58 |

Tabla 5. Informes previos sobre los efectos de la FP sobre la PIO.

| Autor | ↓ PIO (mm Hg) | | Medicaciones | | Seguimiento (años) |
|--------------------------|---------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
| | Normales | Glaucomatosos | Pre-FP | Post-FP | |
| Shingleton ¹ | 2.05 | 1.11 | 1.31 ± 0.93 | 0.65 ± .61 | 1 |
| Pohjalainen ² | No evaluado | 3.4 (*) | 1.7 | 1.3 | 1 - 3.7 |
| Hayashi ³ | No evaluado | 5.3(*) - 7.2(**) | 1.4(**) - 1.3(*) | 0.9(**) - 0.5(*) | 2 |

(*) glaucoma de ángulo abierto; (**) glaucoma de ángulo estrecho

Figura 1. Se observa la diferencia de profundidad de la cámara anterior y su ensanchamiento en su periferia. A: preoperatorio. B: posoperatorio.

ra descendido significativamente. Al tercer mes posoperatorio, se redujeron las medicaciones antiglaucomatosas según el nivel de PIO objetivo. Los datos fueron analizados con el programa Excel versión 7.0 con las pruebas t de Student y chi cuadrado. Se consideraron estadísticamente significativas aquellas diferencias que tuvieran una p menor de 0.01.

Resultados

En la tabla 1 se observa la distribución de los casos en cada grupo. En el grupo 2 se observó glaucoma de ángulo abierto en 12 casos, de ángulo estrecho en 13 y pseudoexfoliativo en 7.

En la tabla 2 se observa la evolución de la PIO en los pacientes del grupo 1. La tabla 3 muestra PIO y NM en el grupo 2.

La tabla 4 compara la PIO y el NM entre los distintos tipos de glaucoma. La FP fue significativamente muy efectiva en la reducción del NM en pacientes con ángulo estrecho y pseudoexfoliación.

Discusión

La catarata y el glaucoma son condiciones que muy frecuentemente coexisten en un mismo paciente. La estrategia quirúrgica en estos casos es la FP, los procedimientos combinados de glaucoma y catarata, y la cirugía secuencial, ya sea comenzando por el glaucoma y la facoemulsificación en un segundo tiempo o viceversa.

El examen preoperatorio completo permite determinar la conducta a seguir. La agudeza visual y la perimetría computarizada darán una idea del pronóstico visual de la FP.^{4,5,6} Se debe evaluar el tipo de glaucoma –a través de gonioscopia–, la curva diaria de presión ocular, registrando las medicaciones que usa el paciente, y el estado del nervio óptico.

Indicamos facoemulsificación primaria (es decir, sin combinación con procedimientos antiglaucomatosos) cuando el paciente presenta PIO controlada con 1 o 2 medicaciones, sin presentar daño importante en el nervio óptico, especialmente en glaucoma de ángulo estrecho o pseudoexfoliativo. Sólo debemos considerar esta indicación cuando realizamos FP a través de incisión en córnea clara temporal con implante de lente intraocular plegable. De otra forma, se puede comprometer la conjuntiva superior, lo

cuál puede reducir las posibilidades de éxito de la cirugía de glaucoma futura.

Las ventajas de la FP son su rapidez de realización, la rápida recuperación visual y la poca inflamación que produce. Su principal riesgo es el pico hipertensivo de las primeras 24 horas.

El promedio de descenso de la PIO con la FP es de alrededor de 2 mm Hg, aunque Hayashi y col.³ obtuvieron mejores resultados en glaucomas de ángulo estrecho. La tabla 5 sintetiza los informes sobre el efecto de la FP en pacientes normales y glaucomatosos. El aumento del grosor del cristalino en pacientes con catarata desplaza el iris hacia delante, lo cual altera la anatomía de la cámara anterior y provoca un cierre aposicional del seno camerular.

Kurimoto⁷ observó que en general el iris tomaba contacto estrecho con el cristalino pero no con el LIO. Luego de la FP la cámara anterior se profundiza y el ángulo es más abierto, debido a que el iris es empujado hacia delante por el cristalino y cae hacia atrás en el ojo seudofáquico porque el LIO es significativamente más delgado (figura 1). Es por ello que el descenso de la PIO que produce la FP es más pronunciado en los pacientes con cámara estrecha, con glaucoma de cierre angular o con ambos.³ La FP parece regular mejor la PIO que la iridectomía periférica en pacientes con glaucoma agudo.^{8,9}

En la pseudoexfoliación, el alto flujo y vacío de la FP produce una «limpieza» del trabeculado, similar a la aspiración trabecular propuesta por Jacobi.¹⁰ En estos casos el descenso de la PIO post-FP puede ser incrementado mediante trabeculoplastia con láser.⁶ En nuestros casos la FP fue más efectiva para reducir la PIO en los glaucomas de ángulo estrecho y pseudoexfoliativos que en los glaucomas de ángulo abierto.

El principal peligro de la FP es el pico hipertensivo inicial, que se asocia con obstrucción del trabeculado por el viscoelástico, lo cual puede provocar mayor daño del nervio óptico.¹¹ En nuestros casos, la PIO al primer día posoperatorio fue mayor de 21 mm Hg en el 35.7% de los pacientes glaucomatosos, en contraste con el 1.33% de los pacientes normales.⁶ Luego de implantar el LIO es importante aspirar el viscoelástico lo más completamente posible e indicar medicación antiglaucomatosa luego de la operación.^{12,13} La ventaja principal de la FP sobre la cirugía combinada de glaucoma y catarata es la rápida rehabilitación visual, con menores riesgos y sin necesidad de demasiados controles posoperatorios. La desventaja es que la FP reduce sólo ligeramente la PIO. Por consiguiente, en casos con mucho compromiso glaucomatoso, donde además de suspender las medicaciones antiglaucomatosas es necesario obtener un marcado descenso de la PIO, una operación combinada es la mejor opción.¹⁴ En conclusión, el nivel de PIO, el número de medicaciones necesarias, el estado del nervio óptico y del campo visual son los parámetros que el oftalmólogo debe considerar al establecer la PIO objetivo a obtener en un determinado paciente.

El cirujano, según su propia experiencia, debe determinar qué estrategia es la más conveniente en cada paciente con glaucoma y catarata, teniendo en cuenta la PIO objetivo, el tipo de glaucoma, el grosor de la catarata y la profundidad de la cámara anterior. En casos donde el pronóstico visual es bueno, la facoemulsificación primaria puede ser suficiente para evitar el uso de medicación antiglaucomatosa, con un posoperatorio más rápido y con menos riesgos que la cirugía combinada de glaucoma y catarata.

Recepción: 3/9/2003 - Aprobación: 31/10/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



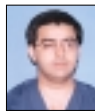
Más información en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía, resumen, abstract, full text.

El papel pronóstico de la troponina T en el edema agudo de pulmón cardiogénico

Instituto de Cardiología "J. F. Cabral", Corrientes, Argentina



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com



Eduardo Roque Perna, Columnista Experto de SIIC

Jefe Consultorio de Insuficiencia Cardíaca, Sub-Jefe Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios, Instituto de Cardiología "J. F. Cabral", Corrientes, Argentina

Participaron en la investigación: Dres. Stella Maris Maciñ, Jorge Isaac Parras, Rolando Pantich, Eduardo Francisco Fariás, Jorge Reynaldo Badaracco; Bioq. Eloísa Jantus; Bioq. Mónica Brizuela; Instituto de Cardiología "J. F. Cabral"

Abstract

Acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE) is a dramatic presentation, either as first manifestation or as a decompensation in individuals with chronic heart failure (CHF). With the hypothesis that progression of CHF might be related to myocardial injury, due to several mechanisms, we have recently reported the short- and long-term prognostic role of elevated levels of cardiac troponin T (TnTc) detected in patients with ACPE. This study demonstrated the presence of myocardial damage in more than a half subjects with ACPE and this finding was associated with lower 3-year cumulative survival than those without elevated TnTc. TnTc equal or higher than 0.1 ng/ml in samples obtained 6 and 12 hours after admission was a strong marker of long term mortality. The availability of biochemical markers has changed the risk stratification in CHF and in one of its most severe form: ACPE. This strategy is able to identify individuals at risk during hospitalization as well as during follow-up. The concept that an active process, either primary or secondary, has a prognostic implication during CHF decompensation must be incorporated to the clinical setting.

La insuficiencia cardíaca (IC) es la etapa final común de diversas enfermedades cardíacas y representa un creciente problema de salud mundial.^{1,2} Esta entidad presenta dos modalidades evolutivas: 1) la IC crónica, que se caracteriza por una limitación en la capacidad para realizar esfuerzos, asociada a disfunción ventricular, sistólica o diastólica, y 2) un cuadro clínico agudo, la IC descompensada, con una constelación de manifestaciones clínicas, particularmente traducidas en congestión pulmonar o sistémica, que puede acompañarse de alteraciones en la perfusión tisular. Dentro de estas últimas, el edema agudo de pulmón cardiogénico (EAPC) es uno de los cuadros más dramáticos, ya sea como manifestación inicial o como descompensación en individuos con historia de IC.^{3,4}

En los últimos años se informó la detección de troponinas T e I en el suero de pacientes con IC crónica.⁵⁻⁸ Las troponinas son componentes miofibrilares habitualmente indetectables en plasma y su presencia en la IC se vincula con la degradación del aparato contráctil en células crónicamente afectadas con un incremento en la permeabilidad de la membrana.^{5,6} Estos marcadores fueron asociados particularmente con formas más graves y peor evolución.⁶⁻⁸

La hipótesis principal de nuestra investigación fue que la progresión de la falla cardíaca podría deberse fundamentalmente a alteraciones en la célula miocárdica secundarias a múltiples mecanismos, y esto conllevaría implicaciones pronósticas. Recientemente informamos acerca de la importancia de la determinación de niveles elevados de troponina cardíaca (TnTc) en el EAPC sobre el pronóstico a corto y largo plazo.⁹ En este artículo presentamos un resumen de nuestros principales hallazgos, la repercusión que dicho estudio generó y algunos nuevos conceptos de esta atractiva perspectiva. Para obtener el resto de los datos del estudio es recomendable la lectura del manuscrito completo.⁹

Resumen del estudio sobre TnTc en el EAPC

Material y métodos

Se incluyeron prospectivamente 84 pacientes consecutivos, con diagnóstico de EAPC. El diagnóstico se realizó con la presencia de dos de los tres criterios siguientes: 1) dificultad respiratoria, taquipnea y ortopnea de comienzo agudo; 2) rales crepitantes en al menos 2/3 de campos pulmonares y 3) infiltrado alveolar bilateral difuso en la radiografía de tórax. El origen cardiogénico se basó en una

Resumen

El edema agudo de pulmón cardiogénico (EAPC) es un cuadro dramático, ya sea como manifestación inicial o como una descompensación, en individuos con insuficiencia cardíaca crónica (IC). Con la hipótesis de que la progresión de la IC se debería a daño miocítico, secundario a múltiples mecanismos, recientemente consignamos la importancia de la detección de niveles elevados de troponina T cardíaca (TnTc) en el EAPC sobre el pronóstico a corto y largo plazo. Ese trabajo demostró la existencia de daño miocárdico en más de la mitad de pacientes con EAPC y que la supervivencia a 3 años de este subgrupo es menor que entre aquellos sin incremento. La elevación de TnTc igual o mayor de 0.1 ng/ml en muestras de 6 y 12 horas fue un fuerte indicador independiente de mortalidad en ese período. El advenimiento de marcadores bioquímicos modificó la estratificación de riesgo en la IC y en una de sus formas más graves, como el EAPC. Esta estrategia permite identificar individuos en riesgo durante la internación, pero también a largo plazo. El concepto de que un fenómeno activo primario o secundario tiene un impacto pronóstico durante la descompensación de la IC debe ser incorporado a la práctica clínica.

historia conocida de enfermedad cardíaca o evidencia de un evento cardiovascular agudo (angina o cambios transitorios del ST-T, o ambos, disfunción valvular aguda, crisis hipertensiva o taquiarritmias). Se excluyeron pacientes con infarto de miocardio definido por los criterios de la Organización Mundial de la Salud, creatinina mayor de 2.5 mg/dl y sospecha de otra enfermedad coexistente que pudiera desencadenar un edema pulmonar no cardiogénico. El punto final primario del estudio fue la mortalidad total al final del seguimiento promedio de 21 meses. Se determinó TnTc en dos muestras de sangre a las 6 y 12 horas de la admisión, utilizando una prueba inmunoenzimática *in vitro* (Enzymun-Test®, Boehringer-Mannheim), con un analizador ES 22. Para establecer el mejor punto de corte de TnTc con fines pronósticos se determinó el área bajo la curva ROC correspondiente a los valores de 6 y 12 horas relacionados con la mortalidad total. Así, se consideró anormal un valor de TnTc ≥ 0.1 ng/ml en cualquiera de las dos muestras.

Se efectuó un análisis univariado con el punto final de mortalidad. Con las variables que mostraron un valor de $p < 0.10$ se construyó un modelo proporcional de Cox, para identificar predictores independientes.

Resultados

La edad promedio de los 84 pacientes fue de 64.6 ± 14 años y la proporción de hombres fue de 62%. Al final del seguimiento se registraron 32 óbitos (38%), 6 de ellos ocurrieron durante la hospitalización inicial (7.1%).

En 46 individuos (54.8%) se encontraron niveles aumentados de TnTc en muestras de 6 o 12 horas. El valor medio de TnTc a las 6 y a las 12 horas fue 0.22 ± 0.44 (rango 0.00-2.62) y 0.26 ± 0.43 ng/ml (rango 0.00-2.38). El área bajo la curva ROC de la TnTc para predecir mortalidad fue 0.70 y 0.69 a 6 y a 12 horas ($p = 0.47$). A las 6 y a las 12 horas, el valor de corte de 0.1 ng/ml mostró una sensibilidad de 69% y 66%, con una sensibilidad de 71% y 63%, respectivamente.

Los pacientes con niveles elevados de TnTc fueron de mayor edad, con una leve predominancia de factores de riesgo coronario como hipertensión arterial y diabetes. La enfermedad coronaria fue la etiología más frecuente, en particular en enfermos con TnTc elevada; así como un factor desencadenante identificado como isquémico fue responsable en dos tercios del EAPC en aque-

llos con TnTc ≥ 0.1 ng/ml y en un tercio en aquellos con valores por debajo ($p = 0.014$). En el laboratorio, los casos con elevación del marcador mostraron mayor recuento leucocitario, mayor nivel de urea y menores valores de sodio sérico y saturación de oxígeno. El ECG al ingreso fue similar en ambos grupos, excepto por una mayor frecuencia de cambios transitorios del segmento ST en los casos con TnTc elevada. En el ecocardiograma bidimensional la fracción de eyección media fue similar en pacientes con valores normales o altos de TnTc (39.9% vs. 39%, $p = NS$). El tratamiento fue similar en ambos grupos excepto por un mayor requerimiento de inotrópicos y de presión positiva continua en la vía aérea en pacientes con TnTc elevada.

En pacientes con TnTc normal y elevada, el EAPC recurrente durante la hospitalización tuvo lugar en 10.5% y 37% ($p = 0.005$; OR = 4.5, CI 95% = 1.3-20.1), con una supervivencia al cabo de tres años de 76% comparada con 29% ($p = 0.001$). Las variables que se relacionaron con la mortalidad a largo plazo en el análisis univariado fueron mayor edad, sexo femenino, enfermedad coronaria, los cambios transitorios en el ECG, gatillo isquémico, incremento de la urea, baja natremia y TnTc ≥ 0.1 ng/ml. Sin embargo, en el modelo proporcional de Cox, el único marcador independiente de mortalidad fue la TnTc ≥ 0.1 ng/ml ($p = 0.047$, HR = 2.31).

Discusión

Este trabajo demuestra claramente la existencia de daño miocárdico, detectado a través de la troponina T, en más de la mitad de los pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico y que la supervivencia de este subgrupo a 3 años es menor que en aquellos sin incremento. Más aun, la elevación de TnTc en muestras de 6 y 12 horas por encima de 0.1 ng/ml fue un fuerte indicador independiente de mortalidad en este período.

Las troponinas T, I y C son las tres subunidades de una de las proteínas que forman parte de los filamentos delgados del músculo estriado y que intervienen en el proceso de contracción y relajación. De ellas, las troponinas T e I poseen isoformas específicas del músculo cardíaco que habitualmente son indetectables en suero. Su hallazgo es un marcador inequívoco de daño de la célula cardíaca y ha sido empleado como marcador de riesgo en pacientes con síndromes isquémicos.¹⁰⁻¹³ Sin embargo, no son específicas de estos síndromes ya que su presencia fue vinculada con otras causas de compromiso miocárdico como miocarditis,¹⁴ rechazo de trasplante cardíaco,¹⁵ toxicidad por antraciclina,¹⁶ stroke,¹⁷ y tromboembolismo pulmonar.¹⁸

Entre los hallazgos relevantes de este estudio se puede citar en primer lugar que existe una asociación entre la enfermedad coronaria y el daño miocárdico, desde el perfil de riesgo hasta la presencia de enfermedad coronaria y el gatillo isquémico. En segundo lugar, que este hallazgo no es exclusivo de este origen, ya que un cuarto de los pacientes con TnTc ≥ 0.1 ng/ml fueron catalogados como de origen no isquémico, la concentración del marcador fue comparable a la de aquellos con isquemia y la TnTc fue un predictor independiente de eventos en el análisis multivariado, donde la etiología y el gatillo isquémico, así como los cambios en el ECG no permanecieron en el modelo. El tercer hallazgo importante fue que el grupo con TnTc elevada presentó mayores niveles de glucemia y mayor recuento de leucocitos, lo que podría expresar aumento en la descarga simpática y respuesta inflamatoria exagerada, todos éstos, marcadores de riesgo en IC.^{19,20,21-24}

Varios informes demostraron que el daño miocárdico puede ser detectado entre 15% y 18% de pacientes con IC, asociados con peor clase funcional, menor fracción de eyección y mayor mortalidad. Estos estudios se realizaron en poblaciones con elevado porcentaje de pacientes estables.^{5-7,25,26} Sin embargo, poco se ha informado en pacientes con falla cardíaca aguda y pronóstico a largo plazo.

Diferentes lesiones, además de la enfermedad coronaria, pueden iniciar el daño miocárdico, pero se mantiene por la activación del sistema neurohumoral y la respuesta inflamatoria, constituyéndose en determinantes principales de la perpetuación y progresión de la falla cardíaca, ya sea por efecto tóxico cardíaco directo en la célula muscular, favoreciendo el remodelamiento ventricular y desarrollo de isquemia subendocárdica, secundaria a enfermedad coronaria o sin ella, o por la inducción de apoptosis.^{20,24}

En relación con el pronóstico se deben destacar dos hechos. El primero es que la mortalidad a corto y a largo plazo de 7.1% y 38% es elevada aun en poblaciones no seleccionadas con

EAPC.^{3,27-29} En segundo término, independientemente de la cardiopatía y la causa del EAPC, la lesión miocárdica emerge como un potente marcador de riesgo.

Importancia de esta nueva perspectiva

La IC crónica es una condición de carácter progresivo, con una tasa de supervivencia a 5 años de sólo 20% en hombres y 17% en mujeres.¹ Otra manifestación del patrón evolutivo es la tasa elevada de hospitalizaciones, cercana al 30% por año. En general se aceptaba que la admisión por esta entidad se debía principalmente a una falla en el control del paciente, a problemas en el tratamiento y al incumplimiento de las medidas higiénico-dietéticas. De esta forma, una descompensación representaba sólo un mayor riesgo durante la internación, sin alterar el curso de la enfermedad, es decir es un proceso pasivo en la historia natural. Sin embargo, una mortalidad intrahospitalaria de 2% a 12% y una tasa de readmisiones de 16% a 48% a 6 meses hacen pensar que, luego de la internación, existe un incremento en el riesgo a corto plazo. Este nuevo concepto establece que una descompensación es un fenómeno activo de inestabilidad, y la identificación de la elevación de la troponina confirma este hecho, por lo que puede emplearse para identificar pacientes que necesiten un tratamiento y evaluación diagnóstica más agresivos.

Recientemente se publicó una carta al editor referida a nuestro trabajo, firmada por el Dr. Sato y col.,³⁰ en la que se plantea la necesidad de diferenciar en forma precisa, mediante angiografía, aquellos casos con infarto previo o enfermedad coronaria subyacente, debido a que en estos pacientes puede haber eventos coronarios silentes, y de esta forma explicar la elevada tasa de daño miocárdico. Adicionalmente se cuestionaba la validez del uso de una prueba de TnTc de primera generación. En la respuesta a esa carta³¹ enfatizamos el hecho de que si bien existen diferencias en la especificidad entre diferentes generaciones, la sensibilidad es la misma, por lo que su utilidad en esta población es comparable, más aun si se toma en cuenta que la mayoría de los datos obtenidos a través de troponinas, que culminaron en la modificación de los criterios de manejo de los síndromes coronarios, fueron investigados con ensayos de la primera generación. Además, planteamos la hipótesis de que existen dos patrones diferentes de daño celular en IC. Una forma de bajo grado en pacientes estables, y otra de mayor magnitud en pacientes descompensados. Los niveles de troponina son diferentes en ambas situaciones, pero la información pronóstica es similar.³¹

Estudios posteriores confirmaron estos conceptos en poblaciones menos seleccionadas, es decir en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada de diferente gravedad, incluyendo individuos con función sistólica preservada.³²⁻³⁴ En ellos se demostró el papel independiente en el pronóstico, a corto y largo plazo, así como su independencia de la presencia o ausencia de enfermedad coronaria subyacente. Recientemente, Peacock y col. demostraron que hasta 14% de pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada presentaron aumento de marcadores compatibles con infarto de miocardio.³⁵

Conclusiones

El advenimiento de marcadores bioquímicos ha modificado la estratificación de riesgo en diversas situaciones clínicas, particularmente en pacientes que se presentan con un cuadro cardiovascular agudo. Entre ellos, la insuficiencia cardíaca y una de sus formas más graves, como el EAPC, no son la excepción. Esta estrategia permite identificar individuos en riesgo durante la internación, pero también a largo plazo. Entre las estrategias emergentes aplicando este concepto está la utilización combinada de un marcador de daño celular con otro marcador de aumento de la presión intraventricular como el péptido natriurético cerebral, y varios estudios han demostrado que la utilización de ambos mejora la estimación del riesgo sobre el uso de un marcador aislado.³⁶ El concepto de que un fenómeno activo primario o secundario tiene un impacto pronóstico durante la descompensación de la insuficiencia cardíaca debe ser incorporado a la práctica clínica.

Recepción: 23/4/2004 - Aprobación: 17/5/2004

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



Más información en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía,
full text y patrocinio.

Modelo molecular unificado de estrés oxidativo en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson

Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia



Marlene Jiménez del Río, Columnista Experta de SIIC
Profesora Asistente e Investigadora Científica, especialidad
Neurobiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Abstract

Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD) are the most frequent progressive neurodegenerative diseases affecting millions of people in the world. Because a significant percentage of patients share common clinical and pathological features from both entities, this may indicate the existence of a common pathological mechanism. Based on in vitro and in situ data, authors proposed an unified molecular oxidative stress model induced by dopamine (DA), 6-hydroxydopamine (6-OHDA); 5,6 & 5,7-dihydroxytryptamine (5,6 & 5,7 DHT); amyloid beta 25-35 (Aβ25-35), and metals [e. g. iron (Fe²⁺), copper (Cu²⁺), zinc (Zn²⁺), manganese (Mn²⁺)], as a possible explanation of neural loss in AD/PD overlapping cases. This hypothesis might contribute to a better understanding of the pathophysiology cascades of both disorders, and also support the notion that oxidative stress generated by H₂O₂ represent an essential molecule of intracellular signaling leading to cell death. Taken together, these findings might allow a better rational approach to therapeutic design that rescue, delay or retard cell death in patients suffering from those deteriorating disorders.

La enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP) son dos entidades neurodegenerativas progresivas que afectan a millones de personas en el mundo y ocupan un lugar preeminente en la investigación científica mundial. Clínicamente, la EA se diferencia de la EP por presentar un deterioro intelectual progresivo que involucra no solamente la pérdida de las funciones de memoria, orientación y lenguaje sino que también trastorna otros componentes funcionales más complejos, como la personalidad, el juicio, la solución de problemas, la capacidad de cálculo, la habilidad para las construcciones visuoespaciales y un estado absoluto de dependencia mental y física,¹ mientras que la EP se caracteriza por la manifestación de movimientos lentos del cuerpo, rigidez muscular, temblor y pérdida del equilibrio en la postura.² Patológicamente, la EA se caracteriza por la presencia de una atrofia cerebral grave y por la presencia de cinco marcadores típicos: marcada reactividad de la glía, significativo despoblamiento neuronal, gran cantidad de depósitos de hierro, de placas neuríticas (PN) y de ovillos neurofibrilares (ONF).^{3,4} Notoriamente, el mayor componente de las PN es un fragmento proteínico denominado beta-amiloide (AB). Este péptido se genera por un proceso de digestión proteolítica por las secretasas α, β y γ a partir de su proteína precursora de amiloide (PPA). Así, el fragmento AB que mayoritariamente se produce en condiciones normales, contiene 40 aminoácidos (AB[1-40]), por la acción enzimática regulada de la β y γ-secretasas. Sin embargo, un fragmento ligeramente largo de 42 aminoácidos (AB[1-42]) se genera por la acción enzimática anormal de la γ-secretasa.⁵ Justamente, mutaciones en los genes de la presenilina 1 (PS1), la presenilina 2 (PS2), y la PPA incrementan la producción exagerada del AB[1-42] en la EA de origen familiar (EAF). Es interesante destacar que,

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP) son los trastornos neurodegenerativos progresivos que afectan con mayor frecuencia a millones de personas en el mundo. Dado que un porcentaje significativo de pacientes comparten características clínicas y patológicas de ambas entidades, esto podría indicar la existencia de un mecanismo patológico común. Con base en estudios *in vitro* e *in situ*, los autores proponen un modelo molecular unificado de estrés oxidativo en EA y EP, inducido por los estímulos tóxicos, la dopamina (DA), la 6-hidroxidopamina (6-OHDA), la 5,6-dihidroxitriptamina (5,6-DHT), la 5,7-dihidroxitriptamina (5,7-DHT), el beta-amiloide 25-35 (Aβ[25-35]) y los metales (v. gr. hierro [Fe²⁺], cobre [Cu²⁺], cinc [Zn²⁺], manganeso [Mn²⁺]) como posible explicación a la pérdida neuronal en algunos casos mixtos con EA/EP. Esta hipótesis podría contribuir a una mejor comprensión de las cascadas fisiopatológicas en ambos desórdenes y valida la idea de que el estrés oxidativo generado por el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) representa una molécula fundamental de señalización de muerte celular. En conjunto, estas investigaciones permitirían un mejor acercamiento racional en los diseños terapéuticos que rescaten, detengan o retarden los procesos de deterioro neuronal en los pacientes que padecen estas devastadoras patologías.

hasta el momento, el grupo familiar más numeroso del mundo con una mutación puntual en el gen de la presenilina 1 ha sido descrito en Colombia.⁶ Esta mutación, denominada PS1-E280A, es el resultado de la sustitución del aminoácido ácido glutámico por el aminoácido alanina en el codón 280 de PS1. Efectivamente, se demostró que esta mutación induce un incremento exagerado en la generación y acúmulo del Aβ[1-42] presentando una patología cerebral grave que conlleva finalmente a un inicio temprano o precoz (< 60 años) de la enfermedad.⁷ Como resultado de esta patología genética, se prevé un aumento alarmante de nuevos casos con EA familiar en los próximos años, no sólo en el departamento de Antioquia sino en todo el país. Por otra parte, la EP se caracteriza, patológicamente, por una degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la región *pars compacta* de la sustancia negra, depósitos de hierro y la aparición de inclusiones eosinofílicas neurofilamentosas compuestas principalmente de la proteína α-sinucleína, denominados cuerpos de Lewis.^{8,9} Debido a que un porcentaje significativo de pacientes manifiestan características clínicas y patológicas de Alzheimer y Parkinson,¹⁰⁻¹³ es razonable pensar en la existencia de un mecanismo patogénico común entre las dos enfermedades. Sin embargo, hasta el presente, no se evidenciaron claramente cuáles son los eventos de señalización (moleculares, patológicos o de ambos tipos) que desencadenan la pérdida neuronal *in vivo* con manifestación propia a cada entidad neurológica, o con manifestación clínica-patológica mixta de ambas enfermedades.

Durante los últimos años se propusieron varias hipótesis para tratar de explicar las causas de la pérdida y neurodegeneración de la región del hipocampo y de la sustancia negra en los pacientes con Alzheimer y Parkinson. No obstante, la hipótesis de mayor impacto y aceptación postula que estas enfermedades neurodegenerativas resultan de un proceso de estrés oxidativo (EO) definido como un desequilibrio entre la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno [ERO] tales como el ion



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.sicisalud.com

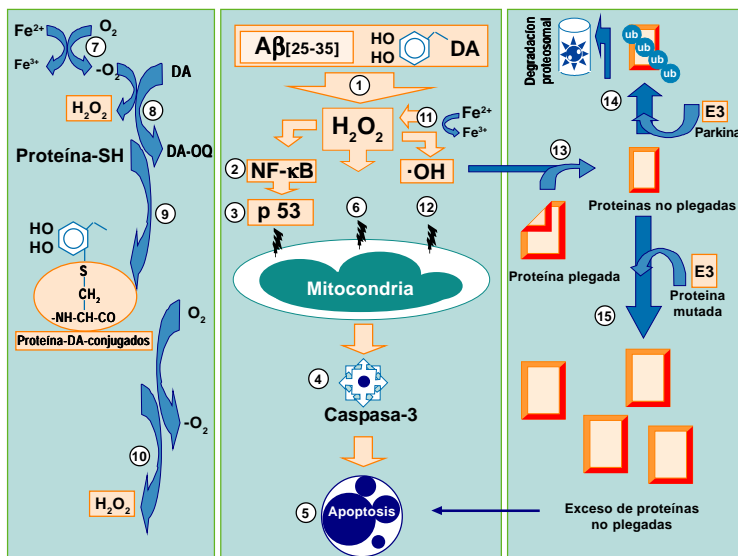


Figura 1. Modelo molecular unificado de estrés oxidativo en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson.

(1) El beta amiloide (Aβ[25-35], 10 μM) y la autooxidación de la dopamina (DA, 1 mM) producen peróxido de hidrógeno (H₂O₂). Esta molécula puede indirectamente (2) activar el factor nuclear kappa-B (NF-κB), a través de la activación de la proteína p21-ras²⁹ y de las MAP quinasas,³⁰ el cual se traslada al núcleo y transcribe la proteína p53 (3), que a su vez, transcribe la proteína proapoptótica Bax, la cual induce la liberación del citocromo C y la subsiguiente activación de la caspasa-3 (4), fragmentación nuclear y apoptosis (5). Alternativamente, el H₂O₂ puede directamente actuar sobre la membrana mitocondrial (6) permitiendo la liberación del citocromo C, activación de la caspasa-3 y apoptosis. Por otra parte, el H₂O₂ puede generarse a partir de las reacciones catalizadas por (25 μM) hierro (Fe²⁺) al reaccionar con el oxígeno molecular (7) y promover la oxidación de la dopamina en productos de oxidación, quinonas (8), las cuales forman conjugados con proteínas (9) con actividad de óxido-reducción cíclica (10); o puede generarse por (500 μM) el metal *per se* (11). Una vez formado el H₂O₂, éste reacciona con el Fe²⁺ para originar radicales de hidroxilo (OH). Estos radicales causan un doble efecto: actúan directamente sobre la membrana mitocondrial permitiendo la liberación del citocromo C, e induciendo el proceso apoptótico (12); o pueden alterar la estructura terciaria del plegamiento de las proteínas (13), las cuales son degradadas normalmente por el sistema proteico proteosomal de ubiquitinización (14). Sin embargo, si el sistema de eliminación de las proteínas no plegadas por el sistema proteico proteosomal de ubiquitinización está deficiente o alterado por mutaciones (v. gr. mutaciones en la ligasa E3, parkina) (15), el exceso de proteínas no plegadas induce daño directo mitocondrial y apoptosis.

superóxido [O₂], peróxido de hidrógeno [H₂O₂], radicales hidroxilo [OH], y la disminución o ausencia de los sistemas de respuesta antioxidante—enzimáticos o no enzimáticos— celulares). Este proceso de EO es generado por el péptido de Aβ[1-42] en la EA,¹⁴ o por toxinas endógenas o exógenas en EP,^{15,16} respectivamente.

Es de notar que hasta el presente, los mecanismos moleculares exactos que inducen muerte neuronal en los sistemas hipocámpico, catecolaminérgico y serotoninérgico no han sido completamente establecidos.

En este sentido, nuestro grupo de investigación se interesó por dilucidar los mecanismos de señalización celular que expliquen la pérdida neuronal en estos desórdenes neurodegenerativos, y con base en la hipótesis que propone que en la EA y la EP intervienen cascadas de eventos moleculares y patológicos comunes, seleccionamos linfocitos de sangre periférica (LSP) humana como modelo celular de estudio; como estímulos tóxicos elegimos el fragmento de Aβ[25-35], el cual es el dominio tóxico del péptido Aβ[1-42]; la 6-hidroxidopamina (6-OHDA), la 5,6-dihidroxitriptamina (5,6-DHT) y la 5,7-dihidroxitriptamina (5,7-DHT), las cuales son neurotoxinas selectivas de destrucción de los circuitos dopaminérgicos y serotoninérgicos, respectivamente. Adicionalmente, utilizamos la dopamina (DA) y algunos metales de transición (hierro, cobre, cinc y manganeso) como generadores de estrés oxidativo.

En un trabajo previo Walkinshaw y Waters¹⁷ demostraron que la 6-OHDA inducía apoptosis (muerte celular programada, caracterizada morfológicamente por la reducción del volumen celular, condensación y fragmentación nuclear y formación de estructuras vesiculares o cuerpos apoptóticos¹⁸) en la línea neuronal PC-12.

Este artículo, y una búsqueda cuidadosa en la literatura científica, nos indicó que eran inexistentes los informes que estudiaban los efectos tóxicos de la 6-OHDA, 5,6-DHT y 5,7-DHT en un modelo único celular. Por lo tanto, con el objetivo de ampliar el

conocimiento con estos estímulos tóxicos *in vitro*, y aprovechando la posibilidad técnica de evaluar directamente la morfología celular normal y apoptótica con la tinción de viabilidad naranja de acridina/bromuro de etidio (NA/BE), inicialmente logramos evidenciar que concentraciones crecientes (50, 150, 250 μM) de las toxinas dopaminérgicas y serotoninérgicas inducían apoptosis (v. gr. 10%, 50% y 78%, respectivamente, con 6-OHDA) en LSP.¹⁹ Este resultado nos condujo a determinar si el efecto apoptótico tenía lugar por un mecanismo específico intracelular y si este efecto era dependiente de los productos de oxidación (quinonas y ERO) de dichas toxinas. Efectivamente, al emplear el inhibidor específico de transporte de monoaminas, la desparramina, y antioxidantes como ácido ascórbico, N-acetilcisteína, 17β-estradiol, observamos una reducción de su efecto tóxico comparable al observado con LSP sin ningún tratamiento (< 1% índice apoptótico). Estos resultados claramente mostraron que la acción nociva de estos estímulos tenía lugar en el interior de la célula y que requería un proceso de oxidación. Posteriormente, nos interesamos en investigar cuál era específicamente la especie reactiva de oxígeno generada durante el proceso de oxidación de estas neurotoxinas. De hecho, no fue una sorpresa encontrar que el H₂O₂ es la especie que mayoritariamente se genera en este proceso de oxidación, pero lo más interesante fue determinar cuál era la conexión entre el H₂O₂ y la morfología apoptótica. Para dar respuesta a esta pregunta realizamos cuatro experimentos básicos: (1) determinamos la cinética de producción de H₂O₂ por las tres toxinas y simultáneamente evaluamos la morfología de apoptosis; (2) inhibimos la acción de la proteasa caspasa-3, principal molécula ejecutora de muerte neuronal por apoptosis, utilizando el bloqueador específico Ac-DEVD-cho; (3) también bloqueamos la síntesis de proteínas y del ARNm, utilizando los inhibidores actinomicina-D y cicloheximida, respectivamente; (4) finalmente, utilizando la técnica de reconocimiento por inmunohistoquímica, determinamos si los factores de transcripción como el factor nuclear kappa-B (NF-κB), p53 y c-Jun estaban implicados como moléculas activas en el proceso de muerte programada.

De acuerdo con este diseño experimental, logramos demostrar que la generación de H₂O₂ es concomitante con la morfología típica de apoptosis, y que ésta depende de la activación de la caspasa-3. Además, logramos demostrar que la inducción apoptótica por parte de las toxinas/(H₂O₂) dependía de la síntesis de ARNm y proteínas de novo. Detectamos la activación simultánea de los factores NF-κB, p53, c-Jun asociada a morfología apoptótica en linfocitos expuestos a las neurotoxinas. Tomados en conjunto estos hallazgos nos permitieron concluir, primero, que la acción citotóxica, expresada en términos de porcentajes apoptóticos, de la 6-OHDA, la 5,6-DHT y la 5,7-DHT y por consiguiente la generación del H₂O₂ dependía de la concentración y velocidad de oxidación de las toxinas; segundo, que el H₂O₂ es una molécula que desencadena una cascada de eventos secuenciales conducentes a apoptosis, a saber: [6-OHDA, 5,6-DHT; 5,7-DHT] > quinonas + H₂O₂ > MAP quinasas > c-Jun, NF-κB > p53 > caspasa-3 > fragmentación nuclear del ADN. Finalmente, la dilucidación de los eventos moleculares comunes involucrados en la inducción de apoptosis por estas neurotoxinas, proporcionó nueva información en la comprensión de la muerte neuronal en la EP, y sugirieron que el estrés oxidativo desempeña un papel predominante en la patología de EP.

Los resultados anteriores y la observación de Behl y colaboradores²⁰ acerca de que el Aβ producía H₂O₂, nos incitaron a determinar si el Aβ[25-35] podría causar efectos similares a los observados con la 6-OHDA.¹⁹ Mediante el empleo de técnicas de visualización de apoptosis, detección de H₂O₂, bloqueo de síntesis de novo de ARNm y proteínas; inhibición específica de la caspasa-3;

inhibición específica del NF- κ B con el bloqueante PDTC, detección de la activación nuclear del NF- κ B por las técnicas de reconocimiento inmunohistoquímicas y por el ensayo de cambio de movilidad electroforética (EMSA), detección con inmunohistoquímica de la activación de p53 y c-Jun, logramos demostrar efectivamente que el péptido (10 μ M) A β [25-35] produce H₂O₂,²¹ y que a su vez este compuesto induce una cascada específica de señalización de muerte celular análoga a la descrita con la 6-OHDA, es decir, A β [25-35] > H₂O₂ > MAP quinasas > c-Jun, NF- κ B > p53 > caspasa-3 > fragmentación nuclear = apoptosis. Es de hacer notar que algunas de estas moléculas o proteínas involucradas en esta señalización han sido corroboradas por las observaciones informadas por McLellan y col.,²² en las cuales detectaron la producción de H₂O₂ y radicales libres de oxígeno por las placas de A β *in vivo* en un modelo transgénico de Alzheimer y *ex vivo* a partir de tejido humano *post mortem* de Alzheimer; y por observaciones recientes en nuestro laboratorio que muestran la activación de NF- κ B, p53, c-Jun y Par-4 en tejido *post mortem* (*in situ*) de pacientes con Alzheimer.²³ Es más, en el trabajo mencionado,²¹ mostramos que (25 μ M) Fe²⁺ incrementó el efecto tóxico del A β de 2 a 5 veces en un intervalo de tiempo de 24 a 48 horas. Este incremento apoptótico resultó de la propiedad química del Fe²⁺ de potenciar el A β para la generación de ERO y la producción de radicales libres de oxígeno.

Cabe destacar que el efecto nocivo del A β en presencia de Fe²⁺ fue independiente de la activación de NF- κ B, p53 y c-Jun. Con estas observaciones logramos establecer un mecanismo operacional alternativo y modulado por el metal, en el cual, A β > H₂O₂ + Fe²⁺ > ERO > caspasa-3 > fragmentación nuclear = apoptosis. En conclusión, tomadas en conjunto estas investigaciones^{19,21} brindan una explicación del efecto nocivo de las neurotoxinas y el programa de activación molecular de muerte que se desencadena a partir de la molécula de H₂O₂, en concordancia con las características típicas de apoptosis. Es de destacar que aunque la cascada de eventos moleculares inducidas por las neurotoxinas y el A β presentan características bioquímicas comunes, no se había establecido una relación directa entre estos eventos moleculares (estrés oxidativo) con los factores genéticos.

Gracias a un estudio previo realizado en Colombia por Pineda-Trujillo y col.,²⁴ en el cual se había descubierto una nueva mutación consistente en una sustitución de una cisteína por una tirosina en el codón 212 del gen de la parkina, en individuos provenientes de dos grupos familiares diagnosticados con la enfermedad de Parkinson juvenil autosómico recesivo (PJ-AR), nos interesamos en determinar la relación entre los factores genéticos y el impacto del estrés oxidativo en la PJ-AR. Con este propósito, y dado que los linfocitos expresan la isoforma 3 de la parkina,²⁵ una proteína comprometida en la regulación y degradación de las proteínas no plegadas resultantes de un proceso de estrés, seleccionamos 3 pacientes homocigotas recesivos (C212Y), un paciente heterocigota (C212Y/C), y cuatro individuos normales (C212C). Efectivamente, logramos establecer que la mutación C212Y causa una sensibilidad aumentada en los linfocitos de los pacientes homocigotas recesivos al estrés oxidativo generado por los estímulos tóxicos de H₂O₂, Fe²⁺, DA comparados con linfocitos de pacientes heterocigotas o normales.²⁶ Adicionalmente, evidenciamos que la DA induce apoptosis por cuatro vías moleculares alternativas conducentes a la activación de la caspasa-3: (1) una vía dependiente del NF- κ B; una vía dependiente de alteración mitocondrial (2) por exposición al H₂O₂ o (3) por exposición a radicales de (OH); y (4) una vía por incremento de las proteínas no plegadas inducidas por estrés. Estos hallazgos muestran por primera vez que los factores genéticos, los factores ambientales y el Fe²⁺ influyen de manera determinante en la enfermedad de PJ-AR.

Curiosamente, el acúmulo de Fe²⁺ en el cerebro es una característica neuropatológica notable en la enfermedad de PJ-AR²⁷ similar a la observada en la EA⁴ y la EP⁹. Evidentemente, esta característica sugiere que el Fe²⁺ desempeña un papel central en la patogénesis de estas enfermedades. Sin embargo, no se ha dilucidado claramente si el Fe²⁺ constituye una causa primaria o secundaria en el deterioro neuronal en estas enfermedades; si la toxicidad del Fe²⁺ se debe a alteraciones en su metabolismo o cuál es su mecanismo de toxicidad. Por lo tanto, nos interesamos en investigar el mecanismo citotóxico del Fe²⁺ en el modelo de

LSP.²⁸ Adicionalmente, evaluamos otros metales como Cu²⁺, Mn²⁺, Zn²⁺ involucrados en otras neuropatologías. Con este propósito, LSP fueron expuestos a concentraciones crecientes (50, 100, 250, 500, 1 000 μ M) de estos metales. Usando el análisis morfológico con la tinción NAVBE, logramos observar que 500 μ M de los metales provoca un porcentaje máximo de apoptosis (22% a 30%) y un porcentaje mínimo de necrosis (3% a 7%). Por otra parte, concentraciones menores de 500 μ M fueron inocuas, mientras que 1 000 μ M provocaron necrosis principalmente (> 40%).²⁸ Estos resultados nos permitieron seleccionar la concentración de 500 μ M para los siguientes experimentos. De hecho, esta concentración utilizada como estímulo deletéreo es comparable con los niveles de metales reportados *in situ* en las placas de los cerebros provenientes de pacientes con EA (v. gr. 1 mM Fe²⁺) y en la región de la sustancia negra de los cerebros con EP (v. gr. 13 a 15 μ g de Fe²⁺/por peso de tejido seco). Con este procedimiento experimental evidenciamos por primera vez que los metales inducen apoptosis en LSP a través de la producción de H₂O₂ y radicales hidroxilo (OH), los cuales causan despolarización mitocondrial, activación de la caspasa-3 y fragmentación nuclear independientemente de la activación de los factores de transcripción NF- κ B y p53. Estos datos sugieren efectivamente que los metales podrían constituir la causa primaria de los procesos neurodegenerativos en EA y EP, iniciada por una generación de H₂O₂ *per se* por los estados activos de óxido-reducción de los metales y ·OH formados por la reacción de Fenton. Además, estos hallazgos ilustran la importancia de LSP como modelo de búsqueda para las estrategias antioxidantes que remuevan H₂O₂/OH asociadas con las reacciones catalizadas por metales en las enfermedades neurodegenerativas.


En resumen, estas investigaciones^{19,21,23,28} sugieren que las enfermedades de Alzheimer y Parkinson comparten un mecanismo común de señalización molecular de muerte neuronal y que el H₂O₂ es una molécula cardinal desencadenante del proceso neurodegenerativo. Actualmente, nuestra hipótesis de trabajo, titulada «Mecanismo molecular unificado de estrés oxidativo en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson», describe un posible escenario que explica los eventos fundamentales que conllevan apoptosis neuronal en estas enfermedades (véase figura 1). Finalmente, dado que hasta el momento no existen terapias efectivas contra estos desórdenes neurológicos, en el presente investigamos sustancias o compuestos de origen vegetal con propiedades químicas antioxidantes utilizando el modelo propuesto. Consideramos que esta información permitirá una mejor aproximación racional en los diseños terapéuticos que detengan o retarden las causas de deterioro neuronal en los pacientes que padecen estas devastadoras patologías.

Recepción: 2/3/2004 - Aprobación: 30/3/2004

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



Más información en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía,
full text y patrocinio.

 *Estudios iberoamericanos relevantes descritos por sus mismos autores. Los trabajos fueron recientemente editados por prestigiosas revistas de la región y el mundo; SIIC las difunde por publicar investigaciones de autores iberoamericanos.*

Fatores de risco às doenças sexualmente transmissíveis na adolescência

Stella R. Taquette

Medica, Professor Adjunto, Faculdade de Medicina da Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Brasil

describe su artículo editado por

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (RSBMT), 37(3); 210-214, Mai-Jun 2004

Rio de Janeiro, Brasil (especial para SIIC):

Os fatores de risco às DST entre as adolescentes são múltiplos. Para alcançarmos uma diminuição de sua incidência, as intervenções devem incidir primordialmente na promoção do uso do preservativo em todas as relações sexuais, visto que a redução dos outros fatores de risco depende mais de ações que ultrapassam o âmbito da saúde. As doenças sexualmente transmissíveis (DST) são prevalentes na adolescência, facilitadoras da infecção pelo HIV¹ e o perfil epidemiológico da AIDS mostra uma maior prevalência entre adultos jovens e uma tendência à heterossexualização e pauperização da doença.² A baixa idade das primeiras relações sexuais,³ a variabilidade de parceiros,⁴ o não uso de preservativo e o uso de drogas ilícitas são apontados como fatores de risco às DST.⁵⁻⁷ O objetivo deste estudo foi conhecer o perfil sexual dos adolescentes atendidos no Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (NESA-UERJ) e identificar possíveis fatores de risco às DST na adolescência.

Utilizamos um método observacional, transversal, através de entrevistas semi-estruturadas com adolescentes que procuraram atendimento no NESA entre agosto/01 e julho/02. Enquanto aguardavam em sala de espera eram convidados individualmente a participar da pesquisa. Não se sabia de antemão se eles eram sexualmente ativos e/ou portadores de DST. A entrevista obedeceu a um roteiro composto de três partes sendo que a primeira investigava dados pessoais, tais como: idade, situação conjugal, renda familiar, histórico escolar, uso de bebidas alcoólicas, tabaco e outras drogas. Na segunda parte da entrevista indagamos o adolescente acerca da família, de seu relacionamento com os pais, se havia violência entre seus membros. Na terceira parte investigamos o histórico pubertário e sexual do adolescente, a época da menarca/semenarca e da primeira relação sexual. Em seguida, perguntamos-lhe quanto à existência em sua vida de outras práticas sexuais, ou seja, homossexualidade, prostituição e histórico de abuso sexual. As últimas perguntas foram sobre o número de parceiros sexuais e sobre o uso de preservativos.

Na análise dos dados, computamos a frequência das variáveis e fizemos comparações entre os dois grupos de adolescentes, com e sem DST, aplicando-



se o teste qui-quadrado com nível de significância de 5%. Foram entrevistados 356 adolescentes de ambos os sexos, no período de agosto/2001 a julho/2002. Dentre eles, 109 eram sexualmente ativos portadores de DST, 115 sexualmente ativos, porém sem DST e 132 ainda não tinham iniciado atividade sexual. O percentual de homens e mulheres em cada grupo foi semelhante (cerca de 70% feminino e 30% masculino). O predomínio de mulheres ocorreu devido ao grande volume de atendimento em ginecologia. Na análise comparativa observamos associações estatisticamente significativas entre ter uma DST e as variáveis: atraso escolar maior que dois anos, uso

de álcool, tabaco e drogas, histórico de abuso sexual e a não utilização de preservativo nas relações sexuais.

Concluimos que existe uma multiplicidade de fatores de risco às DST^{8,9} entre os adolescentes estudados e pensamos que a intervenção das equipes de saúde no sentido de diminuir a incidência das DST na adolescência deve incidir primordialmente na promoção do uso constante do preservativo em todas as relações sexuais,¹⁰ visto que a redução dos outros fatores de risco parece depender mais de ações que ultrapassam o âmbito da saúde.

Stella R. Taquette *

Marália M. Vilhena,** Mariana C. Paula***

Biblioteca Biomédica SIIC: Ingreso, 9/2002

Indizada por: Bibliografia Brasileira de Medicina, Biosis, Excerpta Medica, Helminthological Abstract, Index Medicus, Lilacs, Medline, Protozoological Abstracts, Review of Medical and Veterinary Mycology, Tropical Diseases Bulletin, Zoological Record, Sociedade Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Data Bases

<http://www.scielo.br/revistas/rsbmt/iaboutj.htm>

(*) Medica, Faculdade de Medicina da Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Professor Adjunto

(**) Psicóloga, Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente da Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Psicóloga

(***) Estudante de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

Demostración de la homeostasis del peso corporal humano

Alejandro E. Macias

Universidad de Guanajuato, León, México

describe su artículo editado por

British Journal of Nutrition, 91(3) 479-484, 2004

León, México (especial para SIIC):

En ausencia de un control interno, cualquier exceso de alimentación debiera conducir a ganancia de peso corporal. Por otra parte, el descarte de energía excesiva nos permitiría mantener un peso relativamente constante a pesar de que variaríamos nuestra ingestión. Si bien se ha demostrado la existencia de un centro regulador del peso en ratas,¹⁻³ varios autores consideran su existencia improbable en el humano.^{4,6} Para revelar si existe este control interno del peso, se han hecho estudios para determinar gastos energéticos pues se considera que la dieta humana no puede ser estandarizada por meses. Por desgracia, las mediciones energéticas son complicadas y han resultado en múltiples resultados contradictorios;⁷ esto ha conducido a una "impasse" metodológica en la que los resultados de un estudio anulan los de otros.

Este estudio fue diseñado para determinar si existe un control homeostático del peso corporal humano, utilizando un abordaje no convencional. El diseño incluyó observaciones gráficas e inferencias de un nuevo índice de gasto energético determinado en unidades de peso, en dos varones. El estudio se efectuó en dos etapas. La etapa 1 (11 semanas, octubre a diciembre de 2002) incluyó sólo un sujeto. La etapa 2 (19 semanas, febrero a julio de 2003) incluyó los dos sujetos. Durante la etapa 1, el peso fue determinado con una báscula electrónica; durante la etapa 2, se utilizó una báscula mecánica certificada. Los sujetos fijaron estrictamente sus actividades y comieron en secuencia dietas estandarizadas de tres diferentes niveles: isoenergético, hipoenergético e hiperenergético (10 073, 6 255 y 13 791 kJ/d, respectivamente). El peso se determinó todos los días a las 07.00 horas, graficando las tendencias. Como nuevo índice del gasto energético (en unidades de peso), se determinó la caída del peso corporal nocturna en 8 horas (CPC8), luego de descontar el peso urinario.

La reacción del peso corporal a la dieta isoenergética varió de acuerdo con las



circunstancias. En condiciones basales, se asoció con estabilidad del peso en ambos sujetos. Después de pérdida de peso con una dieta restrictiva, la dieta isoenergética condujo a ganancia ponderal. Después de ganancia de peso por sobrealimentación, la dieta isoenergética condujo a pérdida ponderal. Las dietas de mayores contenidos energéticos se asociaron con mayores CPC8 ($F > 20$; $p < 0.0001$, para ambos sujetos). La variabilidad de las determinaciones fue menor utilizando una báscula mecánica.

Este estudio apoya la teoría de un control homeostático del peso corporal humano. El sistema parece tan preciso que el autor sugiere llamarle el "ponderostato" (del latín *ponder*, peso). El estudio tiene varias contribuciones no descritas hasta hoy en la literatura médica: 1) de acuerdo con las circunstancias, una misma dieta isoenergética puede causar aumento o reducción del peso corporal, lo que explica la rápida recuperación ponderal luego de las dietas restrictivas; 2) dietas de mayores contenidos energéticos se asocian con mayor pérdida de peso basal; y 3) la dieta humana puede estandarizarse por largos períodos en algunos sujetos. Saber que existe un control interno del peso es vital para el estudio de la obesidad.

Alejandro E. Macias

aaemmhh@yahoo.com

20 de Enero 929, 37320, León, Guanajuato, México

Biblioteca Biomédica SIIC: Ingreso, 2003

Indizada por: Current Contents@Life Sciences, MEDLINE, Elsevier BIOBASE, Current Awareness in Biological Science, EMBASE/Excerpta Medica, BIOSIS@Database, CINAHL@Database, Chemical Abstracts Service and SIIC Data Bases.

<http://www.cabi-publishing.org/Journals.asp?SubjectArea=&PID=63>

Elevada concentración de humo de tabaco en hospitales y la mayoría de los lugares públicos de América Latina

Ana Navas Acien

Médica, Institute for Global Tobacco Control - Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health, Baltimore, EE.UU.

describe su artículo editado en
JAMA, 291(22); 2741-2745, 2004

Baltimore, EE.UU. (*especial para SIIC*):

Detectamos humo de tabaco en gran cantidad de sitios públicos: hospitales, municipalidades, aeropuertos, escuelas, restaurantes y bares de las capitales de siete países de Latinoamérica. Estos resultados promueven la necesidad de establecer iniciativas libres de humo y de proteger al público de la exposición al humo de tabaco.

A partir de la utilización de un protocolo común, el estudio midió la concentración de nicotina ambiental en localizaciones clave de las capitales de Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Paraguay, Perú y Uruguay. El estudio se realizó gracias a la colaboración de investigadores de la Escuela de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins, de la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) y de instituciones de siete países de América Latina.

Se emplearon 633 filtros de medición, colocados durante 7 o 14 días en 1 hospital, 2 escuelas secundarias, 1 edificio municipal, 1 aeropuerto (2 en Argentina) y restaurantes y bares en cada ciudad. Las concentraciones de nicotina ambiental ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) se midieron mediante cromatografía gaseosa.¹

El estudio detectó nicotina en 94% de los lugares evaluados. En los hospitales, los niveles fueron variables entre distintos hospitales y dentro de un mismo hospital, pero se detectó nicotina en el 95% de las localizaciones. Los niveles más altos se encontraron en los hospitales de Argentina (mediana 1.33 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Las escuelas secundarias mostraron los niveles más bajos del estudio, a pesar de lo cual se detectó nicotina en el 78%. Los edificios municipales presentaron concentraciones intermedias, siendo más altas en Argentina y Uruguay. La concentración mediana en los restaurantes fue 1.24 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, in-



cluidas las zonas para no fumadores. La detección de nicotina en zonas de no fumadores apoya resultados previos² que muestran que las áreas de no fumadores no protegen de la exposición al humo de tabaco. En los bares se encontraron las concentraciones más altas del estudio (mediana 3.65 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

Estos resultados de Latinoamérica tienen relevancia inmediata para los profesionales de salud pública, para los médicos y para las entidades gubernamentales responsables de proteger al público de la exposición involuntaria a humo ambiental de tabaco. La institución de ambientes libres de humo en edificios municipales puede ser útil para expandir los ambientes libres de humo a otros lugares de trabajo. El refuerzo de la prohibición de fumar en los hospitales debería ser un requisito para la acreditación de instituciones sanitarias. Los niveles de nicotina encontrados en bares y restaurantes suponen un riesgo para la salud de los trabajadores que están continuamente expuestos a humo de tabaco. Todos los centros de trabajo deberían ser libres de humo.

El estudio ha tenido ya un impacto en el desarrollo de políticas libres de humo. Recientemente, el gobierno de Uruguay citó el estudio en un decreto que persigue que todas las instituciones sanitarias sean lugares libres de humo.³

Ana Navas Acien

Biblioteca Biomédica SIIC: Ingreso, 4/2003

Indexing in Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Data Bases and all major databases
<http://jama.ama-assn.org/>

Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad. Propuesta de reducción de costos

Jordi Almirall Médico,

Médico adjunto, Hospital de Mataró, Mataró, España

describe su artículo editado en
The European Respiratory Journal, (23)610-616, 2004

Mataró, Barcelona, España (*especial para SIIC*):

Nuestro estudio es el único de base poblacional que aporta cifras de consumo de recursos y costos de la neumonía adquirida en la comunidad en el que además los resultados permiten proponer una reducción de costos.

Con el objetivo de conocer el consumo de recursos y costos de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en adultos se diseñó un estudio de base poblacional de 2 años de duración, con la participación de todos los médicos de familia y hospitales de referencia del área de influencia. Con ello controlamos prospectivamente todas las sospechas clínico-radiológicas de NAC (definida como infección del tracto respiratorio inferior con necesidad de antibioticoterapia y nueva imagen radiológica compatible) en pacientes mayores de 14 años en una comunidad de 74 610 habitantes.

Se recogieron prospectivamente datos sobre lugar del diagnóstico, visitas antes del diagnóstico, tratamiento antibiótico prescrito, lugar de tratamiento, duración del ingreso (si era el caso), duración de los síntomas, resolución radiológica, número de visitas después del diagnóstico o del alta hospitalaria y duración de la incapacidad laboral o de inactividad en pacientes no trabajadores. La mortalidad ocurrida antes de 30 días después del diagnóstico se atribuyó a la NAC.

El consumo de recursos incluyó número de visitas realizadas por el médico de familia, así como las radiografías que hubiera solicitado, antibióticos prescritos, visitas al servicio de urgencias, visitas a consultas externas hospitalarias, fecha de ingreso y alta hospitalaria y lugar de tratamiento (planta convencional o unidad de cuidados intensivos), antibióticos prescritos en el hospital y vía de administración, posible traslado a otro hospital o reingreso por la misma causa, días de baja laboral o inactividad, utilización de ambulancia y utilización de servicios de rehabilitación funcional después del alta hospitalaria. Se cuantificó el costo según tarifas del "Servei Català de la Salut" (entidad gestora de la sanidad pública en Catalunya, España).

Los ingresos inapropiados se valoraron retrospectivamente mediante la escala



de Fine,¹ basada en el índice de gravedad de neumonía, estratificado en cinco clases de riesgo y las estancias hospitalarias excesivas se compararon con el algoritmo modificado de Marrie y col.²

Se constataron 292 sospechas de NAC, de las que se incluyeron finalmente 224 casos (el 19% se consideraron errores diagnósticos). La incidencia obtenida fue de 1.51 casos por 1 000 habitantes y año.

El diagnóstico se hizo en 79.4% de los casos en el servicio de urgencias hospitalario. Se indicó hospitalización en 59.8% de los casos. El 44% de los pacientes se controlaron en consultas externas del hospital. Se cuantificaron una media de 4.5 visitas por paciente, 72% de las cuales se realizaron en servicios de atención primaria. La mejoría clínica se produjo a los 3 a 5 días, la estancia media fue de 10 días y el tiempo de inactividad laboral de 22.9 días.


El coste directo medio de la NAC ingresada fue de 1 553 euros (84% debido a la estancia hospitalaria), mientras que en la NAC que no ingresó este costo fue de 196 euros (distribuido en 46% en visitas en atención primaria, 32% en visitas hospitalarias y 20% en el tratamiento antibiótico).

El 15.7% de los ingresos se consideraron inadecuados y la estancia hubiera podido reducirse en 3.5 días en los casos menos graves. La reducción de la inadecuación de ingresos y estancias hubiera reducido el costo en 17.4%.

Jordi Almirall

Biblioteca Biomédica SIIC: Ingreso, 1989

Indizada por: Ad Referendum, ADONIS, Biological Abstracts/BIOSIS, Chemical Abstracts, Current Contents: Life Sciences, Clinical Medicine, Elsevier BIOBASE/Current Awareness in Biological Sciences, EMBASE/Excerpta Medica, Medical Documentation Service, Research Alert, Science Citation Index, SciSearch and SIIC Data Bases
<http://www.ersj.u-net.com>
<http://www.personal.u-net.com/~ersj/ERJ/00Aims&Scope.html>

 En este número de S(i)C incorporamos la sección Casos clínicos. En ella incluiremos la descripción de pacientes que por sus características clínicas, de diagnóstico, forma de presentación infrecuente, imágenes radiológicas o estudios histopatológicos demostrativos puedan resultar de interés para nuestros lectores.

Hipersensibilidad al ácido clavulánico



Eloina González Mancebo, Columnista Experta de SIIC
MD, Unidad de Alergia, Fundación Hospital Alcorcón, Madrid, España

■ Introducción

El ácido clavulánico (CL) es un antibiótico betalactámico que tiene débil actividad antibacteriana, pero es un potente inhibidor de betalactamasas. A pesar de su amplio uso en asociación con amoxicilina (AX) sólo se han publicado seis casos de reacciones alérgicas a CL hasta el momento. En la mayoría de ellos se demostró la participación de un mecanismo inmunológico Tipo I.¹⁻³ En algunos de estos casos^{1,3,4} se demostró que no existía reactividad cruzada con otros betalactámicos. También se ha descrito una reacción de tipo retardado con prueba epicutánea positiva frente a CL.⁵

■ Caso clínico

Nuestro grupo estudió en 1994 los dos primeros casos publicados de alergia a CL (*Selective allergic reactions to clavulanic acid*. J Allergy Clin Immunol 1995;95:748-50).¹ El primero de ellos fue un varón de 16 años que 40 minutos después de la toma de AX-CL (500/125) presentó disnea y urticaria generalizada. La reacción cedió en una hora tras la administración de metilprednisolona y dexclorfeniramina. El otro se trató de una mujer de 15 años, que una hora después de la toma de AX-CL (500/125) refería haber presentado urticaria generalizada que cedió sin tratamiento en dos horas. Dos meses más tarde recibió nuevamente AX-CL en las mismas dosis, diez minutos después de la administración presentó urticaria generalizada, edema facial, hipotensión y pérdida de conocimiento. Recibió tratamiento con adrenalina, dexclorfeniramina y metilprednisolona. En ambos casos se realizó el siguiente estudio: determinaciones de IgE específica (CAP, Pharmacia) frente a amoxicilina, ampicilina, penicilina G (PG) y V con resultado negativo, pruebas cutáneas (PC) [prick e intradermorreacción (ID)] con determinantes mayores –peniciloil poli L-lisina (PPL)– y mezcla de determinantes menores (MDM) de penicilina y con PG, AX, ampicilina, cloxacilina, cefazolina, cefamandol, cefotaxima, ceftazidima, aztreonam e imipenem, con resultado también negativo. Se realizaron también pruebas cutáneas con CL a 1 y 10 mg/ml, que fueron positivas en los dos pacientes a ambas concentraciones, en prick el primer paciente y en ID el segundo. En ambos pacientes se realizó una provocación oral con dosis crecientes de AX y de otros betalactámicos con resultado negativo. El primer paciente presentó urticaria y disnea inmediatamente después de la toma de 15 mg de CL. No se realizó provocación oral con CL en el segundo paciente por haber presentado *shock* anafiláctico. Se realizaron también pruebas de liberación de histamina (TLH). En el primer paciente se obtuvo un resultado positivo dependiente de la dosis con CL, con una liberación máxima de 31% con 40 µg; en el otro paciente el resultado fue no concluyente por no liberar histamina con anti-IgE. Por lo tanto, se trataba de dos casos de reacciones adversas inmediatas a la combinación AX-CL, en las cuales se demostró por primera vez reactividad específica frente al CL, con buena tolerancia de AX.

Recientemente, otro caso de alergia a CL,³ fue publicado por nuestro grupo. Se trató de un caso de hipersensibilidad a CL y a moxifloxacina en el mismo paciente (*Simultaneous drug allergies*. Allergy 2002;57:963). Dicho paciente, una mujer de 32 años, presentó urticaria generalizada 15 minutos después de la ingesta de AX-CL (500/125). Posteriormente toleró un ciclo de 7 días de AX. El estudio alergológico comprendió: determinaciones de IgE específica (CAP, Pharmacia) frente a amoxicilina, ampicilina, penicilina G y V con resultado negativo, PC (prick e ID) con PPL, MDM, PG, AX y AX-CL, se obtuvo resultado positivo en ID frente a AX-CL en lectura inmediata, el resto de las pruebas cutáneas fueron negativas. Se realizaron pruebas cutáneas con la combinación AX-CL, pero al obtenerse un resultado positivo con dicha asociación y negativo con AX aislada, se puede asumir que el paciente presenta una hipersensibilidad específica frente a CL, demostrada por medio de una ID positiva.

Presentamos un nuevo caso de hipersensibilidad de tipo inmediato frente a CL, diagnosticado a través de una ID positiva frente a AX-CL, siendo negativa la ID con AX.

Tras firmar el paciente un consentimiento informado se llevó a cabo el siguiente estudio. Se realizaron determinaciones de IgE específica (CAP, Pharmacia) frente a amoxicilina, ampicilina, PG y V con resultado negativo. A continuación se realizaron PC (prick e ID) con PPL, MDM, PG, AX y AX-CL, se obtuvo resultado positivo en ID frente a AX-CL en lectura inmediata, el resto de las pruebas cutáneas fueron negativas. Se realizaron pruebas cutáneas con la combinación AX-CL, pero al obtenerse un resultado positivo con dicha asociación y negativo con AX aislada, se puede asumir que el paciente presenta una hipersensibilidad específica frente a CL, demostrada por medio de una ID positiva.

Tras firmar el paciente un consentimiento informado se llevó a cabo el siguiente estudio. Se realizaron determinaciones de IgE específica (CAP, Pharmacia) frente a amoxicilina, ampicilina, PG y V con resultado negativo. A continuación se realizaron PC (prick e ID) con PPL, MDM, PG, AX y AX-CL, se obtuvo resultado positivo en ID frente a AX-CL en lectura inmediata, el resto de las pruebas cutáneas fueron negativas. Se realizaron pruebas cutáneas con la combinación AX-CL, pero al obtenerse un resultado positivo con dicha asociación y negativo con AX aislada, se puede asumir que el paciente presenta una hipersensibilidad específica frente a CL, demostrada por medio de una ID positiva.

Presentamos un nuevo caso de hipersensibilidad de tipo inmediato frente a CL, diagnosticado a través de una ID positiva frente a AX-CL, siendo negativa la ID con AX.

■ Discusión

El CL es un antibiótico betalactámico derivado del ácido 6-aminopenicilínico, que carece de cadena lateral en la posición C6. El anillo secundario es una oxazolidina en lugar del anillo tiazolidínico de las penicilinas. Los pacientes descritos presentaron únicamente pruebas positivas frente a CL y no frente a otros betalactámicos, por lo que la especificidad en la respuesta inmunológica a CL podría deberse a diferencias en su estructura y metabolismo, que daría lugar a metabolitos diferentes de los generados por la penicilina G.⁶

Las reacciones frente a CL son poco frecuentes si se las compara con AX, a pesar de su amplio uso en combinación. Estas reacciones pueden deberse a mecanismos inmunológicos de tipo inmediato o retardado. Aunque en la mayor parte de los casos el agente etiológico será AX, se debe pensar en la posible implicación de CL ante un paciente con una reacción a AX-CL en asociación, si las pruebas diagnósticas (cutáneas y serológicas) para AX son negativas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



Más información en www.siicsalud.com:
bibliografía, full text y patrocinio.

Proteína C activada recombinante humana en sepsis grave por meningococo con púrpura fulminante en un caso pediátrico

Carmela Centritto Caiella,

Adjunto de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño (HMPC), Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), Caracas, Venezuela.

Introducción

Del 5% al 25% de los pacientes con meningococemia desarrollan púrpura fulminante (PF). Cuando ésta está presente la mortalidad es mayor del 50%.^{1,2} La disfunción de la vía de activación de la proteína C parece ser crucial para el desarrollo de la trombosis en la PF.^{4,6} La proteína C es una glucoproteína dependiente de la vitamina K que circula en el plasma como un cimógeno inactivo. Su activación requiere la unión de la proteína a dos receptores en la superficie endotelial –la trombomodulina y el receptor endotelial de la proteína C–. Se ha establecido que las deficiencias de la proteína C o de la proteína S pueden ocasionar PF.³⁻⁷ Las infusiones de proteína C activada permitieron controlar el desarrollo de coagulopatía y prevenir la muerte en modelos de animales con sepsis por gramnegativos y en humanos con sepsis grave.^{3,4,8-11}

La proteína C activada recombinante humana (Xigris®, drotrecogin alfa activado, Laboratorios Lilly) se usó en un estudio clínico denominado PROWESS (*Worldwide Evaluation in Severe Sepsis*)¹² y comprobó que tiene propiedades anticoagulantes, profibrinolíticas y antiinflamatorias y su uso en adultos con sepsis grave disminuyó significativamente la mortalidad.¹² La dosis de la proteína C activada usada en niños es 24 µg/kg/min en infusión durante 96 horas.¹⁸ En vista de que el consumo de la proteína C en PF meningocócica está bien documentado³ y tomando en cuenta el cuadro clínico tan grave presentado por nuestra paciente, nos planteamos agregar a la terapia convencional la proteína C activada, con el consentimiento escrito previo de sus representantes.

Caso clínico

Preescolar femenina de 2 años y 2 meses de edad, cuya enfermedad actual (EA) se inició 24 horas antes del ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), con hipertermia de 39°C, asociada a emesis de contenido alimentario en dos oportunidades, deshidratación intensa, somnolencia, signos de irritación meníngea, lesiones equimóticas en cara, tórax, abdomen, región perianal, labios mayores y extremidades superiores. Ingresó a la UTIP con taquipnea, taquicardia, hipertensión, llenado capilar > 5 segundos; disociación térmica (38°C rectal/35°C axilar), ápex hiperdinámico, pulsos periféricos no palpables, presión venosa central (PVC) 2 cm H₂O, hepatomegalia, extensión de las lesiones equimóticas hacia extremidades inferiores, Glasgow 8/15 puntos.

Durante su ingreso a UTIP presentó episodio convulsivo, tónico-

clónico generalizado que cedió con una dosis de diazepam IV y posteriormente se impregnó con difenilhidantoína a 18 mg/kg. Presentó acidosis metabólica descompensada y la creatinina sérica de ingreso fue de 1.5 mg/dl. Se realizó reanimación agresiva con cristaloideos y plasma fresco congelado (PFC) hasta 120 cc/kg durante las primeras 8 horas de su ingreso, luego de lo cual aumentó la PVC a 7 cm H₂O, con corrección de la acidosis y normalización de la creatinina. Recibió dobutamina a 10 µg/kg/min en infusión, posteriormente presentó hipotensión arterial, agregándosele noradrenalina (0.25 µg/kg/min en infusión). Sin embargo, por persistir con hipotensión arterial, hiponatremia y azoemia se planteó la posibilidad de supresión adrenal adquirida y se agregó al tratamiento hidrocortisona en dosis de 50 mg/kg en bolo y luego 50 mg/kg/día de mantenimiento en infusión continua por 24 horas. Se obtuvo estabilización hemodinámica a las ocho horas de su ingreso. El ecosonograma cardíaco reportó fracción de eyección 65%, recibió apoyo inotrópico con dobutamina a 10 µg/kg/min. Desde que ingresó fue intubado por vía orotraqueal y se conectó a ventilación mecánica, con índices ventilatorios PaO₂/FiO₂ 137.7 y DA-aO₂ 189.

La radiografía de tórax evidenció imagen de infiltrado intersticial denso apical derecho con aumento de la silueta cardíaca. El citoquímico del LCR reportó 180 células: 87.7% PM 12.3% Mon, proteínas 22 g/dl, glucoorraquia 75 mg/dl, *pandy* negativo. El Gram del LCR evidenció la presencia de *Diplococcus* gramnegativo. El hemocultivo y el cultivo del LCR reportó *Neisseria meningitidis*. Se indicó antibioticoterapia con vancomicina 60 mg/kg/día, cefotaxima a 200 mg/kg/día. Los índices de evaluación pronóstico de mortalidad aplicados reportaron alta probabilidad de mortalidad, aproximadamente 80%. En vista de la extensión de las lesiones isquémicas se colocó nitroglicerina tópica¹⁴ en dosis de 0.4 mg/hora y heparina de bajo peso molecular¹⁵ (Clexane® 0.66 mg) por vía subcutánea STAT y mantenimiento a 0.5 mg/kg/dosis cada 12 horas. Además se realizó bloqueo simpático¹⁶ con lidocaína al 1% nivel de los ganglios estrellado y lumbar del lado derecho. Se realizó eco Doppler tridimensional de extremidades afectadas donde se evidenció ausencia de flujo en arterias tibial posterior y pedia derecha, con engrosamiento de la íntima de ambos vasos y escasas colaterales, no efectivas. Se decidió iniciar la administración del drotrecogin alfa (activado) a las 36 horas de evolución de la enfermedad, a una dosis de 24 µg/kg/h durante 96 horas. Previamente se omitieron la heparina de bajo peso molecular y el bloqueo simpático. A las 96 horas del tratamiento con el medicamento se evidenció mejoría notable de las lesiones equimóticas con desaparición de éstas al undécimo día de hospitalización. La tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo y abdomen no reportó imágenes patológicas. Al noveno día de estancia en la UTIP se realizó amputación infrapatelar de pierna derecha y desarticulación de dedos de mano izquierda y de los



▲ **Figura 1.** Lesiones purpúricas generalizadas a su ingreso a la UTIP. Se evidencia radiopacidad apical de pre-UTIP. Se evidencia radiopacidad apical de pre-UTIP.

▲ **Figura 2.** Rx tórax al ingreso a UTIP. Se evidencia radiopacidad apical de pre-UTIP. Se evidencia radiopacidad apical de pre-UTIP.

Tabla 1. Resultados de laboratorio pretratamiento y postratamiento con proteína C activada recombinante humana.

| Parámetros | Pretratamiento | Postratamiento |
|-------------------------------|----------------|----------------|
| Leucocitos (mm ³) | 32 000 | 25 600 |
| Plaquetas (mm ³) | 71 000 | 174 000 |
| PT (seg) | 13.3/10 | 10/10.6 |
| PTT (seg) | 36.2/28.2 | 28.2/28.9 |
| INR | 1.3 | 0.9 |
| Dímeros D (µg/dl) | 3.5 | 2.5 |
| Proteína C (%) | | 75 |
| Proteína S (%) | | 88 |
| Antitrombina III (%) | | 103 |

Participaron en la investigación: Odaly Guigñan, Residente de 2º año UTIP, HMPC, IVSS; Carisa Nieves y Mayerling Rovira, Residentes de 1º año UTIP, HMPC, IVSS; Maigualida Salmerón, Adjunto de UTIP, HMPC, IVSS; Livia Fernández, Adjunto del Servicio de Anatomía Patológica HMPC, IVSS.

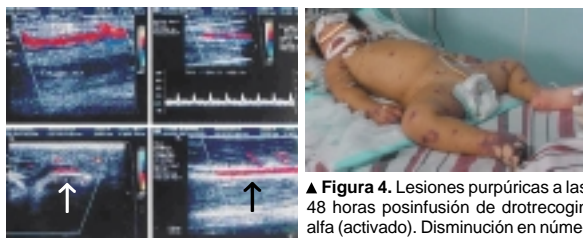
Tabla 2. Signos vitales pretratamiento y postratamiento con proteína C activada.

| Parámetros | Pretratamiento | Postratamiento |
|----------------------------|----------------|----------------|
| Fc | 220 | 120 |
| PAS | 71 | 103 |
| PAD | 39 | 69 |
| PAM | 52 | 72 |
| Llenado capilar (segundos) | > 5 seg | < 3 seg |
| PVC (cm H ₂ O) | 9/12 | 6/9 |
| Diuresis (cc/kg/hora) | 3.3 | 5.5 |

Tabla 3. Índices de pronóstico de mortalidad al ingreso a la UTIP.

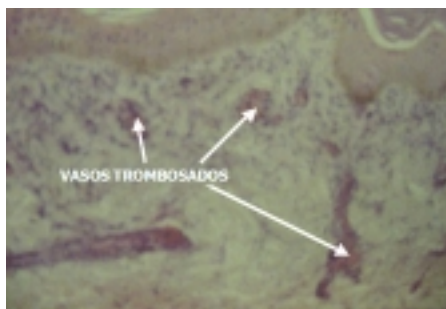
| Índices de pronóstico de mortalidad | Puntaje | % de predicción de muerte |
|-------------------------------------|---------|---------------------------|
| PRIMS | 31 | 81.82 |
| GMSPS | 13 | 63 |
| NESI | 6 | 80 |

dedos anular, índice y medio derechos con necrectomía de pulpejo de pulgar derecho. La lesiones necróticas de piel tuvieron una evolución normal sin ameritar injertos. La biopsia de piel reportó hallazgos compatibles con PF. El porcentaje de actividad funcional de PC, PS, AT III y DD, posterior al tratamiento con proteína C activada fueron: 75%, 80% y 103%, respectivamente. El apoyo con vasopresor se omitió a las 72 horas de su ingreso y el apoyo con inotrópico al noveno día. El ecocardiograma control reportó una fracción de eyección de 78% sin inotrópico. Permaneció en ventilación mecánica (VM) durante 11 días con mejoría de los índices ventilatorios. Egresó a los 14 días de su ingreso a la UTIP.

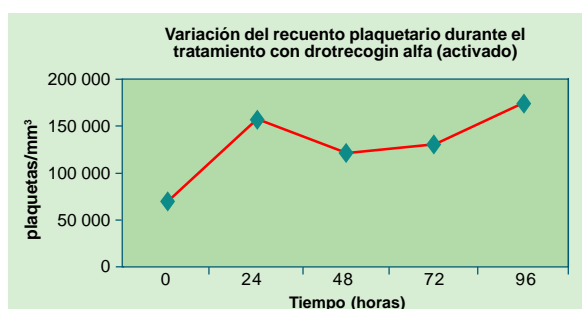


▲ **Figura 3.** Doppler tridimensional que evidencia ausencia de flujo sanguíneo en arteria y engrosamiento de la íntima de los vasos.

▼ **Figura 5.** Biopsia de piel. Infiltrado leucocitario con trombos fibrinosos en vaso sanguíneo.



▼ **Figura 6.** Recuento plaquetario de la paciente durante las 96 horas del tratamiento con la proteína C activada en infusión.




Discusión

Por la forma de presentación de la enfermedad, la clínica que evidenció nuestra paciente y los resultados de los cultivos, se trata de una meningococemia asociada a PF. Aplicando los diversos criterios de pronósticos existentes,¹⁷⁻²⁰ la mortalidad esperada para nuestra paciente era del 80%. Lo más devastador es la necrosis tisular que amerita la amputación de los miembros. El 90% de los pacientes requieren amputación de una o más extremidades. De este grupo, 60% requirieron amputación por debajo de la rodilla y el 51% ameritan amputaciones digitales. El 66% de las amputaciones que comprometen las extremidades inferiores son bilaterales. Adicionalmente, 26% de los pacientes requirieron amputaciones parciales o completas de las cuatro extremidades.²¹ Esto coincide con el 26% de la casuística informada por nuestro servicio.²² Sin embargo, la evolución de esta paciente fue más favorable, ya que presentó menos secuelas ortopédicas y dérmicas y no ameritó nuevas reintervenciones y con un tiempo de estancia en la UTIP menor. Además, nuestra paciente no presentó complicaciones de sangrado ni durante ni después del tratamiento con el drotrecogin alfa (activado). Los estudios de imagenología realizados luego del uso del medicamento no revelaron hemorragias. Asimismo, en el posoperatorio de las amputaciones, efectuado 5 días después de la finalización de la infusión de la proteína C, no presentó ninguna complicación hemorrágica. Las lesiones purpúricas de piel evolucionaron de forma satisfactoria y desaparecieron en cara, tórax y abdomen; las lesiones purpúricas dejaron de progresar a las 96 horas del tratamiento con proteína C activada. Los niveles de cortisol sérico informados en nuestra paciente estaban elevados, lo cual se correlaciona con una evolución favorable en los pacientes en situación de estrés. Se descartó la insuficiencia suprarrenal secundaria, por lo cual se omitió la hidrocortisona. A pesar de la terapia temprana, debido a la elevada morbimortalidad diversos estudios se han orientado hacia el uso de nuevas estrategias. La decisión de tratar al niño con drotrecogin alfa (activado) debe ser individualizada. Los datos preelminares en pediatría sugieren que la farmacocinética y farmacodinamia son similares en niños y adultos.¹³ Los pediatras pueden considerar el uso de este agente terapéutico en los niños con sepsis grave que tienen un riesgo relativo de morbilidad y mortalidad.² El consenso de los investigadores establece que para iniciar la terapia con proteína C activada en niños, éstos deben presentar sepsis grave y tener alto riesgo de morbimortalidad para ser candidatos al tratamiento. Por lo tanto, sólo los niños que requieran ventilación mecánica y apoyo inotrópico después de la reanimación con líquidos son elegibles para iniciarlo. Además deben tener un recuento plaquetario mayor de 30 000 plaquetas/mm³ y ausencia de diátesis sanguíneas u otras patologías asociadas a hemorragias.² En el caso presentado, el recuento plaquetario al inicio del tratamiento fue de 71 000 plaquetas/mm³, que no disminuyó durante el uso del medicamento, por el contrario, aumentó antes de finalizar la infusión del drotrecogin alfa (activado). El porcentaje de actividad funcional de la proteína C en nuestra paciente luego del tratamiento con proteína C activada, se registró dentro de la normalidad, aunque hacia el límite inferior, lo cual nos hace suponer que podría haber estado disminuida antes del inicio. Es importante tener en cuenta que todo niño con sepsis severa por meningococos debe ser transferido a una UTIP. El manejo agresivo y temprano de los líquidos, asociado a intubación, ventilación y apoyo inotrópico, es sumamente importante y vital. El apoyo multidisciplinario en la atención del paciente y el manejo quirúrgico para aquellos pacientes con PF e isquemia periférica es fundamental.²³ Partiendo del hecho de que en la sepsis grave por meningococos con PF existe daño de la vía de la proteína C con depleción de ésta, además de la extensa trombosis microvascular que la caracteriza, es posible que la repleción con proteína C activada sea tan eficaz como en los casos de sepsis grave por otras causas. La evolución clínica y el pronóstico del caso presentado fueron satisfactorios.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



Más información en www.siicsalud.com:
bibliografía, full text y patrocinio.


 Los resúmenes que componen esta sección corresponden a trabajos aprobados que ingresaron durante el proceso de producción de este número y, por razones de espacio, no pudieron publicarse.

Los profesionales que deseen consultar los artículos completos de los resúmenes deben ingresar a las páginas de www.siicsalud.com que se indican debajo de cada resumen.

El sitio siicsalud es para uso exclusivo de los suscriptores. El lector de Salud(i)Ciencia podrá ingresar sin cargo mediante la contraseña privada que se menciona en el cupón colocado en el centro de la publicación.


A propósito de la legibilidad en salud

Azucena Blanco Pérez, Columnista Experta de SIIC
Institución: Consorcio de las Universidades de la Comunidad de Madrid y de la UNED (Consorcio Madroño), Madrid, España

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat039/04726001.htm
Extensión aproximada: 11.6 páginas


Desigualdad de los ingresos y gradiente socioeconómico en los problemas médicos y de la salud mental

Roland Sturm, Columnista Experto de SIIC
Institución: Rand, Santa Mónica, EE.UU.

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat039/04622028.htm
Extensión aproximada: 7.27 páginas


Control de los virus HTLV-I/II en bancos de sangre de la Argentina. El dilema continúa

Sandra Verónica Gallego, Columnista Experta de SIIC
Institución: Instituto de Virología "Dr J M Vanella", Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat033/03924000.htm
Extensión aproximada: 5.16 páginas


Interacción de las exigencias de trabajo en la generación de sufrimiento mental

Mariano Noriega Elio, Columnista Experto de SIIC
Institución: Universidad Autónoma Metropolitana, unidad Xochimilco, México DF, México

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat031/03107000.htm
Extensión aproximada: 9.75 páginas


La enseñanza de técnicas de autocontrol en niños

Joseph Strayhorn, Columnista Experto de SIIC
Institución: Organization Drexel University College of Medicine, Filadelfia, EE.UU.

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat036/04211000.htm
Extensión aproximada: 32.2 páginas


Anticonceptivos orales combinados y ganancia ponderal

Medard M. Lech, Columnista Experto de SIIC
Institución: Luxmed Clinic of Warsaw, Varsovia, Polonia

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat039/04823007.htm
Extensión aproximada: 6 páginas


El papel de los modificadores de leucotrienos en el tratamiento del asma inducida por aspirina

Yasushi Obase, Columnista Experto de SIIC
Institución: Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finlandia; Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japon

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat033/03o03013.htm
Extensión aproximada: 9.31 páginas


Tratamiento intrauterino con progestágenos: fundamentos y experiencia clínica

Dirk Wildemeersch, Columnista Experto de SIIC
Institución: Control Research, Knokke, Bélgica

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat039/04721013.htm
Extensión aproximada: 11.6 páginas


Estado actual de los agentes hormonales, quimioterapia y agentes en investigación para el tratamiento del cáncer de endometrio

Laurie Elit, Columnista Experta de SIIC
Institución: McMaster University and Hamilton Regional Cancer Centre, Hamilton, Canadá

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat039/04901000.htm
Extensión aproximada: 19.2 páginas


Revisión de la investigación sobre reanimación cardiopulmonar

David C. Parish, Columnista Experto de SIIC
Institución: Mercer University School of Medicine, Macon, EE.UU.

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat037/04319030.htm
Extensión aproximada: 9.73 páginas


Nuevas aplicaciones del ensayo colorimétrico para detectar anticuerpos bactericidas contra los serogrupos B y C de *Neisseria meningitidis*

Tamara Rodríguez Ramírez, Columnista Experta de SIIC
Institución: Instituto Finlay, La Habana, Cuba

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat039/04728010.htm
Extensión aproximada: 7.49 páginas


Resección de tejido humano colónico; un nuevo método para evaluar la adhesividad *in vitro* de los probióticos

Arthur C. Ouwehand, Columnista Experto de SIIC
Institución: University of Turku, Turku, Finlandia

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat034/03n12014.htm
Extensión aproximada: 6.78 páginas


Toxicidad de la cocaína en el recién nacido. Detección y prevalencia. Identificación de factores de susceptibilidad

Oscar García-Algar, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, España

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat035/03d17004.htm
Extensión aproximada: 12 páginas


Aplicación de herramientas moleculares en los estudios epidemiológicos de la leishmaniasis cutánea en Venezuela

Noris Marcela Rodríguez, Columnista Experta de SIIC
Institución: Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat038/04707016.htm
Extensión aproximada: 5.91 páginas


La L-asparaginasa actúa como agregante plaquetario en la leucemia linfoblástica aguda de la infancia

José Carlos Jaime Pérez, Columnista Experto de SIIC
Institución: Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José E. González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat039/04729002.htm
Extensión aproximada: 7.11 páginas


Promoção à saúde de família em creche comunitária

Sandra de Azevedo Pinheiro, Columnista Experta de SIIC
Institución: Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro. Hospital Escola da FMTM, Uberaba, Brasil

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat035/03d10004.htm
Extensión aproximada: 4.16 páginas


Reacción en cadena de polimerasa para el diagnóstico precoz de la infección por herpes zóster

H. Martina Lilie, Columnista Experta de SIIC
Institución: Klinikum Krefeld, Krefeld, Alemania

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat039/04903000.htm
Extensión aproximada: 6.96 páginas


Identificação ecocardiográfica do fluxo venoso pulmonar nas cardiopatias congênitas com hiperfluxo pulmonar

Iván Romero Rivera, Columnista Experto de SIIC
Institución: Universidade Federal de Alagoas – UFAL, Maceió, Brasil

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat039/04728011.htm
Extensión aproximada: 6.22 páginas

Significado del tratamiento fisioterapéutico tras la distorsión aguda de la columna cervical (síndrome del latigazo)

Michael Schnabel, Columnista Experto de SIIC
Institución: University of Marburg, Marburgo, Alemania

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat039/04810008.htm
Extensión aproximada: 17.5 páginas