

Salud i Ciencia

Año XX, Vol. 20, Nº 5 - Mayo, 2014

ISSN 1667-8982

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)



Incidencia de la queratitis infecciosa y resultados de 351 712 procedimientos de cirugía refractiva con láser excimer

La incidencia de infección después de la cirugía refractiva con láser excimer es baja, pero la tasa de infección después de la ablación de superficie es estadísticamente más elevada. La aparición de esta complicación en pacientes asintomáticos subraya la necesidad de revisiones posoperatorias.

Fernando Llovet Osuna, Experto invitado, Madrid, España.

Página 477





Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

SIIC edita, en castellano y portugués, información científica relacionada con la medicina y la salud.

Cuenta con la experiencia y organización necesarias para desplegar su labor, reconocida por profesionales, entidades oficiales, asociaciones científicas, empresas públicas y privadas de la región y el mundo.

Sus consejeros y colaboradores son expertos de reconocida trayectoria internacional que califican los acontecimientos científicos destacando

SIIC edita, em espanhol e português, informação científica relacionada com a medicina e a saúde.

Sua experiência e organização são amplamente reconhecidas por profissionais, entidades oficiais, associações científicas, empresas públicas e privadas da região e do resto do mundo.

Seus conselheiros e colaboradores são especialistas com uma trajetória internacional reconhecida que avaliam os acontecimentos científicos destacando os mais importantes entre a grande oferta de informação.

SIIC publishes in Spanish and Portuguese, scientific information on medicine and healthcare.

SIIC has the experience and organization needed for this accomplishment, acknowledged by professionals, government agencies, scientific institutions, government enterprises, and international and regional private companies.

The board members and collaborators that belong to SIIC, are experts of world-renown careers that review scientific research and information highlighting whatever is outstanding among the wide offering of available information.

SIIC publishes original and novel manuscripts written by prestigious researchers who have been specially invited.

SIIC promotes scientific research among the countries of the region, and contributes to its diffusion through its own media and related scientific institutions.

SIIC holds a selected editorial staff of physicians trained in objective writing techniques.

SIIC created in 1992, the International Net of Scientific Correspondents. Currently, more than 200 professionals form part of this Net. Their assignment is to gather information where and when it occurs.

SIIC is in contact with leading and authoritative scientific media in order to obtain timely specialized reports.

SIIC is pioneer in the development of data processing systems meant for the products and developments of the latest scientific information.

SIIC generated innovative productions such as Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, the news agency Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC En Internet (www.sicisalud.com), www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC En Internet is the tangible accomplishment of the permanent development and evolution of the organization.

Versión en inglés, colaboración:
Prof. Rosa María Hermitte
Directora PEMC SIIC

los principales entre la oferta masiva de información.

Publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados.

Promociona la producción de la investigación científica en el ámbito de los países de la región. Contribuye a su difusión por los medios propios y de otras entidades científicas.

Dispone de un escogido comité de médicos redactores perfeccionado en técnicas de redacción objetivas.

Publica artigos originais e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, especialmente convidados.

Promove a investigação científica no âmbito dos países da região. Contribui para sua difusão através de meios próprios e de outras entidades científicas.

Dispõe de um seleto comité de médicos redatores especializados em técnicas de redação objetiva.

Em 1992 cria a Rede Internacional de Correspondentes Científicos, atualmente constituída por mais de 200 profissionais que selecionam a

SIIC veröffentlicht wissenschaftliche Information über Medizin und Gesundheit in spanischer und portugiesischer Sprache. Verfügt über die notwendige Erfahrung und Organisation, um ihre Arbeit zu vollbringen, die von Sacherständigen, offizielle Vereinigungen, wissenschaftliche Vereine, öffentliche und private Unternehmen der Region und der Welt anerkannt ist.

Die Berater und Mitarbeiter der SIIC sind Experte mit anerkanntem internationalen Lebenslauf, sie qualifizieren wissenschaftliche Forschung und Information um von dem vielfältigen Informationsangebot nur das Wesentliche herauszufiltern.

SIIC veröffentlicht originale und neu erschienene Artikel von angesehenen Experten, die zu diesem Zweck ausdrücklich aufgefordert werden.

SIIC fördert wissenschaftliche Forschung in den Ländern der Region, deren Verbreitung sie durch eigene Medien, und mit Hilfe wissenschaftlicher Vereine betreibt.

SIIC verfügt über einen auserwählten Verfasserausschuss von Ärzten, der mit objektiver Redaktionstechnik a usgebildet wird. Gründet im Jahre 1992 das Internationale Netz wissenschaftlicher Vertreter, dem heute über 200 Fachleute angehören. Ihre Aufgabe ist es, neue wissenschaftliche Information an Ort und Stelle aufzugreifen. Hält ständigen Kontakt zu strategischen wissenschaftlichen Medien, um unverzüglich die spezialisierte Information für die erforderlichen Aktivitäten zu erhalten.

Ist Pionier in der Entwicklung von Informatiksystemen, die zur unverzüglichen Aufnahme und Verteilung aktualisierter wissenschaftlicher Information dienen.

Erschuf neue Werke wie Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agencia Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC En Internet (www.sicisalud.com), www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC im Internet ist ein Beispiel für die ständige Entwicklung und Evolution die diese Organisation kennzeichnen.
Versión en alemán, colaboración:
Dr. Emilio Schlump
Columnista Experto SIIC

Constituyó en 1992 la Red Internacional de Corresponsales Científicos, actualmente integrada por más de 200 profesionales, cuya misión es recoger información en el lugar y momento en que se produce.

Se relaciona con los medios científicos estratégicos para obtener sin demora las comunicaciones especializadas que sus actividades requieren.

Es pionera en la generación de sistemas informatizados para la producción y distribución instantánea de información científica.

informação no lugar e momento em que ela se produz.

SIIC relaciona-se com os meios científicos estratégicos para obter, rapidamente, as informações especializadas necessárias as suas atividades.

É pioneira na geração de sistemas informatizados para a produção e distribuição instantânea de informação científica.

Criou obras inovadoras como Trabalhos Destacados, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea,

La SIIC ha l'esperienza e l'organizzazione necessaria per questo compito, è riconosciuta da professionisti, agenzie di governo, istituzioni scientifiche, aziende governative e compagnie private regionali ed internazionali.

I membri del Consiglio e i collaboratori che fanno parte della SIIC sono esperti di fama mondiale che esaminano la ricerca e l'informazione scientifica evidenziando ciò che è rilevante tra l'ampia offerta dell'informazione disponibile.

La SIIC pubblica manoscritti originali e nuovi, scritti da prestigiosi ricercatori che sono stati specificamente invitati a scrivere sull'argomento

La SIIC promuove la ricerca scientifica tra i paesi della regione e contribuisce alla sua diffusione attraverso i propri mezzi di comunicazione e le istituzioni scientifiche affiliate.

La SIIC è composta da uno staff editoriale di medici selezionati, esperti nelle materie che sono oggetto di pubblicazione.

La SIIC è stata creata nel 1992 dalla rete internazionale di corrispondenti scientifici. Oggi, più di 200 professionisti fanno parte di questa rete. Il loro compito è quello di raccogliere informazioni dove e quando vengono riportate.

La SIIC è in contatto con i principali e più autorevoli mezzi di comunicazione scientifica allo scopo di ottenere in breve tempo reports specializzati.

La SIIC è pioniera nello sviluppo di sistemi di elaborazione dei dati per la produzione e la divulgazione della più recente informazione scientifica.

La SIIC ha costituito innovativi sistemi quali Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agencia Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC En Internet (www.sicisalud.com), www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

La presenza della SIIC in Internet con un suo sito è una tangibile conferma dello sviluppo permanente e dell'evoluzione dell'organizzazione.

Versión en italiano, colaboración:
Prof. Salvatore Dessole
Columnista Experto SIIC

Creó obras innovadoras como Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agencia Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC En Internet (www.sicisalud.com), www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC En Internet es la expresión concreta de la evolución y desarrollo permanente de la organización.

Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agência Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC En Internet (www.sicisalud.com), www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC En Internet é a expressão concreta da evolução e desenvolvimento permanente da organização.

Versión en portugués, colaboración:
Nelson P. Bressan

Secretario de Redacción SIIC (portugués)

La SIIC édite, en espagnol et en portugais, information scientifique en relation avec la médecine et la santé.

La SIIC possède l'expérience et l'organisation nécessaires pour développer ses activités. Elle est reconnue par des professionnels, des organisations gouvernementales, des sociétés scientifiques, ainsi que par des entreprises publiques et privées régionales et mondiales.

Ses conseillers et collaborateurs sont des experts reconnus internationalement. Ils qualifient les événements scientifiques et sélectionnent les plus importants parmi la littérature internationale.

Publie des articles originaux et inédits rédigés par des investigateurs de prestige, invités à cette occasion.

Stimule la recherche scientifique dans l'Amérique Latine. Participe à la diffusion des informations scientifiques.

Dispose d'un comité de rédaction médical qualifié.

Depuis 1992 dispose d'un réseau international de correspondants scientifiques, composé actuellement de 200 professionnels. Leur rôle est de recueillir rapidement des informations où s'est produit l'événement.

La SIIC est en étroite relation et communication avec des institutions hautement spécialisées.

La SIIC est en étroite relation et communication avec des institutions hautement spécialisées.

A créée des ouvrages innovants tels que: Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agence Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC En Internet (www.sicisalud.com), www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC En Internet est l'expression concrète de l'évolution et du développement de cette société d'édition.

Versión en francés, colaboración:
Dr. Juan Carlos Chachques
Director Oficina Científica SIIC París

Misión y Objetivos

Salud(i)Ciencia fomenta la actualización y formación científica continua de la comunidad médica de habla hispana y portuguesa. La revista acepta trabajos de medicina clínica, quirúrgica o experimental concernientes a todas las ciencias de la salud humana.

Edita aquellos trabajos cuya calidad es confirmada por los profesionales asesores que intervienen en la selección y juzgamiento de los documentos que se publican.

Salud(i)Ciencia publica sus contenidos en castellano, portugués e inglés siendo las dos primeras las lenguas predominantes de Iberoamérica, considerándolas irremplazables en la transmisión y comprensión unívoca para el estudio y actualización científica de la mayoría de los profesionales que habitan la región.

Los artículos de autores brasileños o portugueses se editan en su lengua, traducándose al castellano los términos o frases de difícil o controvertida interpretación para la población hispano hablante.

Salud(i)Ciencia publica artículos originales, revisiones, casos clínicos, estudios observacionales, crónicas de autores, entrevistas a especialistas y otros documentos. Invita a destacados autores de todo el mundo, para que presenten sus trabajos inéditos a la comunidad biomédica que la revista abarca en su amplia distribución territorial y virtual.

La revista adhiere a los principales consensos y requisitos internacionales que regulan la producción autoral y editorial de documentación científica biomédica. Somete su contenido a revisión científica, externa e interna.

Cada trabajo inédito de Salud(i)Ciencia es evaluado por un mínimo de dos revisores científicos externos (*peer review*), quienes juzgan la trascendencia científica, exactitud técnica, rigor metodológico, claridad y objetividad de los manuscritos.

Los revisores del contenido de Salud(i)Ciencia, pertenecientes o provenientes del ambiente académico, no reciben compensación económica por sus colaboraciones científicas. Los autores desconocen los nombres de sus evaluadores.

Los trabajos de la sección *Expertos invitados* se editan en castellano o portugués acompañados, en ambos casos, con las respectivas traducciones de sus resúmenes al inglés (*abstracts*).

Los estudios presentados en inglés por autores extranjeros son traducidos al castellano o portugués por los profesionales biomédicos que integran el cuerpo de traductores especializados de la institución.

Estas versiones son sometidas a controles literarios, científicos (internos y externos), lingüísticos y editoriales diversos que aseguran la fiel traducción de los textos originales.

La breve sección *Colegas informan* edita resúmenes objetivos de novedades seleccionadas provistas por editoriales colegas del mundo, con menciones específicas de ellas.

Salud(i)Ciencia ofrece un listado de eventos científicos del país y el mundo recomendados por SIIC.

La página *Salud al Margen*, ubicada al final de la revista, recoge textos afines a la medicina y la salud humanas de otras áreas del conocimiento.

El contenido científico de Salud(i)Ciencia es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los anunciantes que contratan las páginas donde se publican los avisos publicitarios son los únicos responsables de la información que contienen.



Las obras de arte de la presente edición han sido seleccionadas de SIIC *Art Data Bases*

Imagen de tapa: Caro Guarinos, «No quiero ver», óleo sobre tela, 2012.

Imágenes: pág. 532 - Devlanko, «Producto!», técnica mixta sobre tela, 2011; pág. 534 - Leónidas Cantillo, «Círculos de transmutación», detelle, óleo sobre tela, 2010; pág. 536 - Cesar Plascencia, «Dentro del laberinto», óleo sobre tela, 2014.

En cada artículo el lector hallará uno de estos símbolos:



Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, conflictos de interés, etc.



Artículo completo en www.siic.info

Descripción administrativa

SIIC publica ocho números por volumen comprendido entre marzo del año en curso y abril del siguiente. Los ejemplares se distribuyen por correo aéreo o de superficie a los suscriptores de Iberoamérica y el Resto del mundo.

Suscripción anual

Argentina (pesos argentinos): Institucional, \$590; Profesionales, \$390; Residentes, \$280.

Países del Mercosur: Institucional, US\$150; Profesionales, US\$130; Residentes, US\$110.

Países de UNASUR: Institucional, US\$220; Profesionales, US\$160; Residentes, US\$130.

Iberoamérica: Institucional, US\$430; Profesionales, US\$310; Residentes, US\$250.

España y Portugal: Institucional, US\$280; Profesionales, US\$190; Residentes, US\$150.

Resto del mundo: Institucional, US\$660; Profesionales, US\$540; Residentes, US\$480.

Los valores de las suscripciones incluyen todos los gastos de envío.

Los pagos pueden efectuarse mediante tarjetas de crédito de circulación internacional y por medio de transferencias o giros bancarios. Para mayor información comunicarse con Investigación+Documentación S.A., empresa responsable, productora gráfica, propietaria de Salud(i)Ciencia y representante comercial exclusiva de SIIC.

i+d@siicsalud.com, tel.: +54 11 4343 5767.

Reproducciones de contenido

Las fotocopias o reproducción del contenido parcial o total de Salud(i)Ciencia están permitidas para uso exclusivamente personal en la medida que el solicitante respete la legislación nacional e internacional de derechos de autor.

Los interesados que requieran múltiples reproducciones o copias sistemáticas de artículos o segmentos de la revista Salud(i)Ciencia, con fines comerciales, educativos o personales, deberán comunicarse previamente con Investigación+Documentación S.A.: i+d@siicsalud.com, tel.: +54 11 4343 5767.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC),

Avda. Belgrano 430, 9º Piso (C1092AAR), Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel.: +54 11 4342 4901.

Prohibida su reproducción total o parcial. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual 497794. Hecho el depósito que establece la Ley 11.723.

Impreso en el mes de mayo 2014 en G.S. Gráfica, Charlone 958, Avellaneda, provincia de Buenos Aires, Argentina

Salud*i*Ciencia

órgano oficial de la

Sociedad Iberoamericana de Información Científica
(SIIC)

Año XX, Volumen 20, Número 5 - mayo 2014

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



La revista Salud(i)Ciencia cuenta con el respaldo formal de los ministerios de Ciencia y Tecnología (Resolución N° 266/09), Educación (Res. N° 529SPU) y Salud (Res. N° 1058) de la República Argentina. Salud(i)Ciencia forma parte del programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE) de la Fundación SIIC *para la promoción de la ciencia y la cultura*. ACisE es patrocinado por gobiernos provinciales, universidades nacionales, instituciones científicas y empresas públicas y privadas de la Argentina y América Latina.

Salud(i)Ciencia integra la Asociación Argentina de Editores Biomédicos

Salud(i)Ciencia es indizada por
Embase, Scopus, Elsevier Bibliographic Databases, Scimago, LILACS, Latindex, Catálogo Latindex,
Ullrich's Periodical Directory, SIIC *Data Bases* y otras.



**Sociedad Iberoamericana
de Información Científica**

Rafael Bernal Castro
Director Editorial

Prof. Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Prof. Dr. Marcelo Corti
Dirección Científica

Consejo Editorial (*Editorial Board*)

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Prof. Dr. Elías N. Abdala, Psiquiatría, Psiconeuroendocrinología. Profesor Titular, Universidad del Salvador, Buenos Aires (BA), Argentina (Arg.).

Dr. Miguel Allevato, Dermatología, Profesor Adjunto de la Cátedra de dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA); Jefe del Servicio de Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA; Presidente de la Sociedad Argentina de Dermatología (2012-2014); Profesor Titular de Dermatología, Fundación Barceló, BA, ARG.

Prof. Dr. Michel Batlouni, Cardiología. Professor de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil.

Prof. Dr. Pablo Bazerque, Farmacología. Profesor Extraordinario Emérito, UBA, BA, Arg.

Dra. Daniela Bordalejo, Psiquiatría, Medicina Legal. Miembro del Comité de Docencia e Investigación del Hospital Neuropsiquiátrico Braulio A. Moyano, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.

Dr. Itzhak Brook, Pediatría. Profesor de Pediatría, Departamento de Pediatría, Georgetown University School of Medicine, Washington DC, EE.UU.

Dr. Oscar Bruno, Endocrinología. Profesor Titular Consulto de Medicina, Facultad de Medicina, UBA, Director Científico TD Neuroendocrinología, BA, Arg.

†Prof. Emérito Dr. Alfredo Buzzi, Medicina Interna. Decano de la Facultad de Medicina, UBA, miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.

Dr. Rafael Castro del Olmo, Traumatología. Hospital Universitario de la Clínica de la Virgen de la Macarena, Sevilla, España.

Dr. Juan C. Chachques, Cirugía Cardiovascular. Director de Investigación Clínica y Quirúrgica del Departamento de Cirugía Cardiovascular de los Hospitales Pompidou y Broussais, París, Francia.

Prof. Dr. Reinaldo Chacón, Oncología. Director Académico, Jefe Servicio de Oncología Clínica, Instituto Alexander Fleming, BA, Arg.

Dr. Boonsri Chanrachakul, Obstetricia. Profesor Adjunto y Consultor, Especialista en Medicina Materno Fetal. Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Tailandia.

Dr. Luis A. Colombato, Gastroenterología, Hepatología. Jefe del Servicio de Gastroenterología, Hospital Británico de Buenos Aires, BA, Arg.

Prof. Dr. Marcelo Corti, Infectología. Profesor Regular Titular, Departamento de Medicina, Orientación Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA.; Jefe de División VIH/SIDA, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz, BA, Arg.

Prof. Dr. Carlos Nery Costa, Infectología. Ex Presidente de la Sociedad Brasileira de Medicina Tropical; integrante del Laboratório de Leishmaniose del Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella; miembro titular, Departamento de Medicina Comunitária, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Brasil.

Dr. Carlos Crespo, Cardiología. Consultor del Servicio de Cardiología, Hospital Italiano Garibaldi, Rosario, Arg.

Dr. Jorge Daruich, Hepatología. Jefe de Hepatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA; Director Científico Colección Temas Maestros (TM) Hepatitis, BA, Arg.

Prof. Dra. Perla David Gálvez, Pediatría. Profesora Asociada de Pediatría, División Ciencias Médicas Sur; Neuróloga Infantil, Unidad de Neurología Pediátrica, Hospital Dr. Exequiel González Cortés, Facultad de Medicina Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Dr. Eduardo de la Puente, Farmacología, Medicina Farmacéutica. Miembro de la Comisión Directiva de SAMEFA, BA, Arg.

Prof. Dr. Raúl A. De Los Santos, Clínica Médica. Profesor Titular Consulto, Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.

Dr. Ricardo del Olmo, Neumonología. Director Científico TD Medicina Respiratoria, BA, Arg.

Dra. Blanca Diez, Pediatría. Comité de Oncología, Sociedad Argentina de Pediatría, BA, Arg.

Dr. Bernardo Dosoretz, Oncología. Comité de Radioterapia de la Asociación Médica Argentina, BA, Arg.

Dr. Ricardo Druet, Laboratorio de Anatomía Patológica, Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Arg.

Dr. Gastón Duffau Toro, Pediatría. Profesor Titular de Pediatría, Director de Investigación para Médicos en el Programa de Especialización en Pediatría, Presidente de la Comisión de Evaluación Académica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Dr. Juan Enrique Duhart, Medicina Interna. Profesor Titular Consulto, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.

Dr. Roberto Elizalde, Ginecología. Ex Presidente de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires; Director Científico TD Obstetricia y Ginecología, BA, Arg.

Prof. Dr. Miguel Falasco, Clínica Médica. Vicepresidente de la Asociación Médica Argentina; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.

Prof. Dr. Germán Falke, Pediatría. Profesor Consulto, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.

Dr. Andrés J. Ferreri, Oncología. Departamento de Radioquimioterapia, San Raffaele H Scientific Institute, Milán, Italia.

Dr. Juan Gagliardi, Cardiología. Coordinador de Unidad Coronaria de la Clínica del Sol; Director Científico TD Factores de Riesgo, BA, Arg.

Dr. J. G. de la Garza Salazar, Oncohematología. Ex Presidente del Instituto Nacional de Cancerología, México DF, México.

Dra. Estela Raquel Giménez, Toxicología Clínica, Farmacovigilancia. Presidenta Honoraria de Sociedad Argentina de Farmacovigilancia; Consultora Honoraria, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez; Profesora Consulta, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.

Dra. Rosália Gouveia Filizola, Endocrinología. Profesora Adjunta IV de Endocrinología, Hospital Universitário Lauro Wanderley. Universidad Federal da Paraíba UFPB, Joao Pessoa, Brasil.

Prof. Dr. Alcides Greca, Clínica Médica. Profesor Titular de la 1ª Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.

Dra. Liliana Grinfeld, Cardiología. Ex Presidente y actual miembro de la Fundación Cardiológica Argentina, Jefe del Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista, Hospital Italiano; Consultora Honoraria Fundación Favalaro, BA, Arg.

Prof. Em. Dr. Vicente Gutiérrez Maxwell, Cirugía. Director Honorario, Centro de Entrenamiento, Servicio de Cirugía General, Hospital Dr. Carlos A. Bocalandro; Académico Titular, Academia Nacional de Medicina, BA, Arg.

Dr. Alfredo Hirschon Prado, Cardiología. Rosario; Director Ejecutivo TD Cardiología, BA, Arg.

Dr. Rafael Hurtado, Hematología. Director General Hematología-Oncología, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, México DF, México.

Dr. Mark R. Hutchinson, Medicina del Deporte, Cirugía Ortopédica. Director del Servicio de Medicina del Deporte, Universidad de Illinois, Department of Orthopaedics, Chicago, EE.UU.

Prof. Dr. Roberto Iérmoli, Clínica Médica. Profesor Titular de la 4ª Cátedra de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.

Prof. Dr. León Jaimovich, Dermatología. Maestro de la Dermatología, Ex Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología UBA, BA, Arg.

- Dr. Gary T. C. Ko**, Endocrinología. Director del Centro Endocrinológico y de Diabetes, Departamento de Medicina, Nethersole Hospital, Tai Po, NT, Hong Kong, China.
- Dra. Vera Koch**, Pediatría. Jefe de Unidad de Nefrología Pediátrica. Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidad de São Paulo, San Pablo, Brasil.
- Dr. Miguel A. Largaña**, Pediatría. Jefe de División Neonatología del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, BA, Arg.
- Dr. Oscar Levalle**, Endocrinología. Jefe del Servicio de Endocrinología, Área de Investigación del Comité Docencia e Investigación, Hospital Durand; Director de la Carrera de Endocrinología, Facultad de Medicina, UBA; Director Científico Claves de Endocrinología, BA, Arg.
- Dr. Daniel Lewi**, Oncología. Servicio de Oncología, Hospital General de Agudos Dr. J. A. Fernández; Director Científico TD Oncología, BA, Arg.
- Prof. Dr. Antonio Lorusso**, Ginecología. Director de la Escuela de Obstetricia y Ginecología de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia, BA, Arg.
- Dr. Javier Lottersberger**, Decano, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Arg.
- Prof. Dr. Néstor P. Marchant**, Psiquiatría. Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatras, BA, Arg.
- Prof. Dr. Olindo Martino**, Infectología, Medicina Tropical. Ex Profesor Titular de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA. Académico Titular, Academia Nacional de Medicina, BA, Arg.
- Dr. Jorge Máspero**, Neumología. Ex Presidente Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica; Director Científico TM Asma, BA, Arg.
- Dr. Carlos Mautalén**, Endocrinología y Osteopatías Médicas. Médico Consultor del Servicio de Osteopatías Médicas, Departamento de Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA, BA, Arg.
- Dr. Marcelo Melero**, Clínica Médica. Profesor Titular de Medicina Interna, Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- Dr. José María Méndez Ribas**, Ginecología. Profesor Asociado de Ginecología y Director del Programa de Adolescencia del Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Prof. Dr. José Milei**, Clínica Médica. Profesor Titular de la 6ª Cátedra de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- Dr. Alberto Monchablón Espinoza**, Psiquiatría. Director Médico, Hospital Neuropsiquiátrico Braulio A. Moyano; Profesor Regular Adjunto del Departamento de Salud Mental, Facultad de Medicina, UBA; Director Científico TD Salud Mental, BA, Arg.
- Dr. Oscar Morelli**, Nefrología. Sociedad Argentina de Medicina Interna; Hospital Francés, BA, Arg.
- Prof. Dra. Amelia Musacchio de Zan**, Psiquiatría. Directora de la Comisión de Psiquiatría del Consejo de Certificación de Profesionales Médicos (CCPM); Directora de la Carrera de Especialización en Psiquiatría, Unidad Académica Hospital Borda, Facultad de Medicina, UBA; Directora Científica Claves de Psiquiatría, BA, Arg.
- Prof. Dr. Roberto Nicholson**, Ginecología, Medicina de la Reproducción, Fertilidad y Esterilidad. Fundación E. Nicholson, Prof. Emérito UBA; Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva, miembro de la Sociedad Argentina de Ginecología Endocrinológica y Reproductiva; miembro de la Asociación Médica Argentina de Anticoncepción, BA, Arg.
- Dr. Yasushi Obase**, Dermatología y Alergia. Post doctoral fellow, Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Central Hospital, Helsinki. Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japón.
- Prof. Dr. Domingo Palmero**, Neumotisiología. Jefe de División, Tisiopneumología, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz; Profesor Titular de Neumonología, Universidad del Salvador, BA, Arg.
- Prof. Dr. Omar J. Palmieri**, Infectología. Profesor Titular Consulto de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Rodolfo Sergio Pasqualini**, Ginecología. Fundador y Director Médico del Instituto Médico Halitus, BA, Arg.
- Dr. Eduardo Pro**, Medicina Interna. Tecnología Educativa, Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- Prof. Dra. María Esther Río**, Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, BA, Arg.
- Dr. Dina E. E. Rizk**, Obstetricia y Ginecología. Associate Professor. Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, Al-Ain, Emiratos Arabes Unidos.
- Prof. Dr. Guillermo Roccatagliata**, Pediatría. Profesor Titular y Director del Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, UBA; Coordinador de la Unidad Docente Académica (UDA) del Hospital Prof. Dr. Juan P. Garrahan; Director Científico TD Pediatría, BA, Arg.
- Dr. Gonzalo Rubio**, Oncología. Servicio de Oncología, Hospital Británico, Fundación Dr. Estévez, BA, Arg.
- Dra. Graciela B. Salis**, Gastroenterología. Directora del Curso de Posgrado de Gastroenterología, Universidad del Salvador, BA, Arg.
- Dr. Ariel Sánchez**, Endocrinología, Genética. Centro de Endocrinología, Rosario, Arg.
- Dr. Miguel San Sebastián**, Investigador en el Instituto de Epidemiología y Salud Comunitaria Manuel Amunárriz, Quito, Ecuador.
- Dr. Amado Saúl**, Dermatología. Consultor Técnico del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, México DF, México.
- Dra. Graciela Scagliotti**, Obstetricia. Docente Adscripta, Cátedra Obstetricia, UBA; Profesora Adjunta Universidad Favaloro, Médica tocoginecóloga de planta, Servicio de Obstetricia, Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano; Directora Científica TD Obstetricia y Ginecología, BA, Arg.
- Prof. Dra. Elsa Segura**, Epidemiología. Instituto Fatala Chaben, Consejo de Investigaciones Científicas y Técnicas, BA, Arg.
- Dra. Sunita Sharma**, Farmacología. Lecturer in Pharmacology Department, Indira Gandhi Government Medical College & Mayo Hospital, Nagpur, India.
- Dr. Fernando Silberman**, Ortopedia y Traumatología. Profesor Emérito de la Cátedra Ortopedia y Traumatología, Facultad de Medicina, UBA; Ex Presidente (1991) Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología, BA, Arg.
- Prof. Dr. Norberto Terragno**, Farmacología. Prof. Titular Consulto, Director Unidad de Farmacología Clínica, II Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dra. Virginia Torres Schall**, Psicología. Mestre em Ciências Biológicas e Doutora em Educação, Pesquisadora Titular, Instituto Oswaldo Cruz/Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz. Belo Horizonte, Brasil.
- Dr. Eyail Sheiner**, Obstetricia. Especialista en Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Centro Médico de la Universidad Soroka, Beer-Sheva, Israel.
- Prof. Dr. Roberto Tozzini**, Ginecología. Jefe de Servicio Hospital Provincial del Centenario; Profesor Honorario, Facultad de Medicina de Rosario, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Arg.
- Dr. Marcelo Trivi**, Cardiología. Jefe del Servicio de Cardiología Clínica, Instituto Cardiovascular de BA; Director Científico TD Cardiología, BA, Arg.
- Dr. José Vázquez**, Urología. Especialista Consultor en Urología, Médico de Planta y Jefe del área Andrología, División Urología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA; Director Científico TD Urología, BA, Arg.
- Dr. Juan Carlos Vergottini**, Clínica Médica. Profesor Titular de la 2ª Cátedra de Medicina Interna, Hospital San Roque, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- Dr. Eduardo Vega**, Osteopatías Médicas. Centro de Osteopatías Médicas de BA, BA, Arg.
- Prof. Dr. Alberto M. Woscoff**, Dermatología. Ex Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Roberto Yunes**, Psiquiatría. Director, Hospital Municipal Infante Juvenil Dra. Carolina Tobar García, BA, Arg.
- Dr. Ezio Zuffardi**, Cardiología. Fundación Favaloro, BA, Arg.

La nómina completa de miembros de los Comités de Expertos por Especialidad de SIIC puede consultarse en:
www.siicsalud.com/main/siicestr.htm.

Nuestras Novedades

■ Originales

Conocimiento de las técnicas de diagnóstico prenatal por parte de los médicos de atención primaria

Los avances en genética han propiciado una mejora en el diagnóstico precoz de anomalías genéticas; por ello es importante el conocimiento y la formación del médico de atención primaria en las técnicas de cribado.

G Esteban Bueno, J Sánchez Jiménez, C Orellana Alonso, K Villar Gómez de las Heras, V Martín Gutiérrez, R Ortiz Uriarte, I Ejarque Doménech 465

Susceptibilidad a antifúngicos e produção de enzimas por levaduras do (levaduras del) género *Candida* aisladas (aisladas) de pacientes com HIV/AIDS

A candidíase é a (constituye la) infecção fúngica mais frequente entre os pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana.

AR Pupulin, P Galdino Carvalho, C Vataru Nakamura 471

Incidencia de la queratitis infecciosa y resultados de 351 712 procedimientos de cirugía refractiva con láser excimer

La incidencia de infección después de la cirugía con láser excimer es baja, pero la tasa de infección después de la ablación de superficie es estadísticamente más elevada. La aparición de esta complicación en pacientes asintomáticos subraya la necesidad de revisiones posoperatorias.

F Llovet Osuna, J Ortega Usobiaga, V de Rojas Silva, M Martínez del Pozo, JM Caro Villalobos, F González López, J Baviera Sabater 477

Análisis molecular por PCR múltiple anidada para virus de la familia herpes en la parálisis facial periférica idiopática

El HSV-1 fue virus identificado con más frecuencia en estos pacientes, lo que sugiere una fuerte asociación entre la presencia de HSV-1 y la aparición de parálisis facial periférica idiopática.

L Sánchez Chapul, NA Hernández Campos, G Flores Mondragón, M Del Angel Muñoz, IA Carrillo Soto, JL Andrade Cabrera, SR León Hernández, CJ Martínez Canseco, R Paniagua Pérez 486

Estudio preliminar de casos y controles de la morfología axial L4-L5 en la hernia de disco

Las técnicas de morfometría geométrica ofrecen una prometedora vía para la investigación de la columna, recomendándose un mayor uso dada la escasez de publicaciones al respecto.

J Aso Escario, JV Martínez-Quiñones, A Aso Vizán, L González-García, F Consolini, R Arregui Calvo 491

■ Revisiones

Protección miocárdica en pediatría

La cardioplejia es la mejor solución para obtener un campo operatorio cardíaco seco y quieto; también es el principal componente de la protección miocárdica.

Y Durandy 498

La radioterapia en la recurrencia ipsilateral del cáncer de mama tras la preservación de la glándula

La repetición de la tumorectomía y de la radioterapia posquirúrgica es factible y podría representar una alternativa a la mastectomía de rescate en las pacientes que evolucionan con recurrencia ipsilateral de cáncer de mama después de una cirugía de preservación mamaria.

M Trombetta, T Julian 504

Obesidad visceral: aspectos epidemiológicos e (y) terapéuticos

É (Es) necessário que mais estudos sejam (sean) realizados em diferentes grupos populacionais a fim de descrever os fatores (describir los factores) que podem influenciar positivamente na redução do tecido (en la reducción del tejido) adiposo visceral.

C Porto Sabino Pinho, M de Moraes Vasconcelos Petribu, A da Silva Diniz, IK Grande de Arruda, AP Dornelas Leão Leite 512

Evaluación de la metastasectomía pulmonar para el tratamiento de los sarcomas ginecológicos

Revisión de la literatura sobre la supervivencia de las pacientes con sarcomas uterinos; se discute la importancia de los criterios clinicopatológicos que deberían guiar la selección de candidatas óptimas para esta intervención.

M Anderson, N Kolomeyevskaya 518

Puesta al día de la terapia con corticoides intranasales

La rinitis alérgica es una enfermedad crónica del tracto respiratorio superior; en la actualidad afecta a entre el 5% y el 40% de la población general en muchos países desarrollados.

D Keskin, C Cingi, I Sayin 521

■ Entrevistas a expertos

Relación entre las citoquinas y la gravedad y mortalidad de las infecciones de tejidos blandos en pacientes diabéticos

La determinación de interleuquina 6 en pacientes diabéticos con infección de tejidos blandos podría constituir un biomarcador asociado con mal pronóstico en estos enfermos.

G García-Elorriaga 526

■ Casos clínicos

Un caso inusual de tejido tiroideo ectópico en la región submandibular

Se presenta el caso poco frecuente de una mujer de 50 años que consultó por una úlcera crónica de la mucosa bucal derecha con tumefacción submandibular, con diagnóstico inicial de metástasis ganglionar de carcinoma.

DK Jangam, JK Basra 529

■ Red Científica Iberoamericana (RedCIbe)

La obesidad y la diabetes gestacional están relacionadas con recién nacidos macrosómicos

El propósito de este trabajo fue determinar la relación entre el estado nutricional materno y las características del recién nacido en embarazadas con diabetes gestacional controladas en el Hospital Clínico Herminda Martín de Chillán, Chile.

MA González Stäger 532

Eficiencia de la amplificación del genoma del virus del dengue

La porción distal de la región NS del virus del dengue es específica para cada serotipo y permite su uso eficiente para la amplificación de los virus circulantes en Venezuela y posiblemente en las Américas.

MI Odreman Macchiolo, D Atchley, G Comach, A Ramirez, S Vielma 534

Prevalência de transtornos mentais comuns em (mentales comunes en) jovens brasileiros recém-incorporados ao (al) serviço militar obrigatório e fatores (y factores) associados

A saúde (La salud) mental em militares das (de las) Forças Armadas tem sido (ha sido) pouco investigada no (en) Brasil.

LC Xavier Martins, L Kuhn 536

■ Crónicas de autores iberoamericanos

Grave alteração de la microarquitectura ósea en el síndrome de Sudeck

MB Zanchetta 538

Trastorno linfoproliferativo posterior a trasplante intestinal pediátrico

E Ramos 538

Autoavaliação do (Autoevaluación del) estado de humor no (en el) transtorno bipolar

R de Assis da Silva 539

Valores normales del tamaño del halo producido por una fuente de deslumbramiento

MC Puell 540

Detección de *Mycobacterium leprae* en saliva y evaluación de la sensibilidad oral en pacientes con lepra

F Borowsky da Rosa 540

Utilidad clínica de ovocitos MI madurados *in vitro*

C Álvarez Lleó 541

■ Crónicas de autores en inglés

Fuzi total alkaloid in antidepressant action

B Li 542

Caring for ill children closer to home

GM Parker 542

Hepatic encephalopathy

W Bleibel 544

The system xC- transporter and cancer-induced bone pain

G Singh 546

■ Papelnet

Disfunção diastólica: atualização ecocardiográfica

Actualmente é incontestável a (es irrefutable la) participação da disfunção diastólica como componente da insuficiência cardíaca e fundamental o seu (su) reconhecimento para um diagnóstico e prognóstico adequado.

A Goncalves 548

	Página	Página
Terapia profiláctica con isoniazida en niños y jóvenes con infección latente por tuberculosis <i>El artículo destaca las indicaciones de control de contactos de tuberculosis, enfatiza la interpretación del test tuberculínico en algunos de los países de Latinoamérica y analiza las barreras actuales y las perspectivas de la terapia preventiva.</i> CC Sant'Anna	548	548
Serviços de saúde a (de salud para) estrangeiros residentes em municípios fronteiriços (de frontera) <i>Com o (Con el) objetivo de identificar a magnitude e o (y el) perfil dos (de los) serviços de saúde</i>		548
		548
		548
		560





 Colegas informan	550
 Cartas a SIIC	556
 Instrucciones para los autores	558
 Salud al margen	560

Table of contents

Invited experts

■ Originals

Awareness of prenatal diagnosis methods among primary care physicians

Advances in genetics have led to an improvement in the early diagnosis of genetic disorders. It is essential to improve the knowledge and training of primary care doctors in genetic screening techniques.

G Esteban Bueno, R Ortiz Uriarte, J Sánchez Jimenez, V Martín Gutiérrez, I Ejarque Doménech, C Orellana Alonso, K Villar Gómez de las Heras 465

Susceptibility to antifungal and enzyme production by *Candida* yeasts isolated from HIV/AIDS patients

*Thrush or *Candida albicans* is one of the most common fungal infections among patients with human immunodeficiency virus.*

AR Pupulin, P Galdino Carvalho, C Vataru Nakamura 471

Infectious keratitis incidence and outcomes for 351 712 laser-assisted in situ keratomileusis surgical procedures with excimer laser

Infections after excimer laser are rare, but infections after surface ablation are statistically more frequent. The appearance of this complication in asymptomatic patients underlines the need for an adequate postoperative follow-up program.

F Llovet Osuna, J Ortega Usobiaga, V De Rojas Silva, M Martínez Del Pozo, JM Caro Villalobos, F González López, J Baviera Sabater 477

Molecular analysis by multiplex nested PCR for herpes family viruses in idiopathic peripheral facial paralysis

HSV-1 was the most frequently found virus in our patients, which suggests a trend towards a possible association between the presence of HSV-1 and development of idiopathic peripheral facial palsy.

L Sánchez Chapul, IA Carrillo-Soto, R Paniagua Pérez, JL Andrade Cabrera, SR León Hernández, G Flores Mondragón, CJ Martínez Canseco, M Del Angel Muñoz, NA Hernández-Campos 486

Preliminary case-control study of axial L4- L5 morphology in disc herniation

Geometric morphometry offers a new and promising way to study spine morphology and should be more widely used.

J Aso-Escario, JV Martínez-Quiñones, A Aso Vizán, L González-García, F Consolini, R Arregui-Calvo 491

■ Revisions

Pediatric myocardial protection

Cardioplegia is the best solution to obtain a quiet, dry operating field; it is also a major component of myocardial protection.

Y Durandy 498

Radiotherapy in the treatment of ipsilateral breast tumor recurrence following breast conservation

Repeat lumpectomy followed by repeat post-operative radiotherapy is feasible and may be an acceptable alternative to salvage mastectomy in patients who develop IBTR following conservation breast therapy.

M Trombetta, T Julian 504

Visceral obesity: epidemiological and therapeutic aspects

Further studies need to be conducted in different population groups in order to describe the factors that can have a positive impact in the reduction of visceral adipose tissue.

C Porto Sabino Pinho, M de Moraes Vasconcelos Petribu, A da Silva Diniz, IK Grande de Arruda, AP Dornelas Leão Leite 512

Reviewing pulmonary metastasectomy for treatment of gynecologic sarcomas

Review current literature and survival outcomes in patients with uterine sarcomas and discuss the importance of the clinicopathologic criteria that should guide selection of optimal candidates for this intervention.

M Anderson, N Kolomeyevskaya 518

Update on therapy with intranasal corticosteroids

Allergic rhinitis is a chronic upper respiratory disease and currently affects between 5% and 40% of the general population in many developed countries.

D Keskin, C Cingi, I Sayin 521

■ Interviews with experts

The relation between cytokines and severity and mortality in diabetic patients with soft tissue infections

Detecting interleukin 6 in diabetic patients with soft-tissue infection is not a routine test in the clinical laboratory since it is both laborious and costly.

G García-Elorriaga 526

■ Case reports

An unusual case of ectopic thyroid tissue in the submandibular region

This unusual case of a 50-year-old female who reported with chronic ulceration on the right buccal mucosa with submandibular swelling received an initial diagnosis of metastasis of glandular carcinoma.

DK Jangam, JK Basra 529

■ Red Científica Iberoamericana (Ibero-American Scientific Net)

Maternal overnutrition and gestational diabetes are related to macrosomic newborns

MA González Stäger 532

Efficacy of the amplification of the dengue virus genome

MI Odreman Macchiolo, D Atchley, G Comach, A Ramírez, S Vielma 534

Prevalence of common mental disorders in young Brazilians recently incorporated into compulsory military service and associated factors

LC Xavier Martins, L Kuhn 536

Chronicles by Ibero-American authors 538

Chronicles by authors in English 542

SIIC Papelnet 548

Colleagues inform 550

Letters to SIIC 556

Guidelines for authors 558

Beyond health 560



La Sociedad Iberoamericana de Información Científica y la Fundación SIIC laten al compás de sus miembros, protagonistas de las tareas cotidianas y de las nuevas, expresión de sus continuas actualizaciones. La comunicación de Nuestras novedades comenzó en marzo de 2006; las que acontecieron en los 27 años anteriores quedan reflejadas en nuestras obras tangibles y virtuales, a la vista del lector.

Ingreso de publicaciones en la Biblioteca Biomédica (BB SIIC)

La Biblioteca Biomédica (BB) SIIC incorporó durante el segundo semestre de 2013 un total de 63 nuevas colecciones de publicaciones periódicas (PP) impresas provenientes de Alemania, Arabia Saudí, Argentina, Australia, Brasil, China, Colombia, Corea del Sur, Egipto, España, Estados Unidos, Francia, India, Italia, México, Nigeria, Países Bajos, Portugal, Reino Unido, Sudán, Suiza y Venezuela. Las fuentes que mencionamos a continuación ofrecen a los lectores de la BB SIIC una amplia variedad de documentación científica caracterizada por su calidad y la diversidad de especialidades y orígenes.

Acta Cirúrgica Brasileira
 Advances in Wound Care
 American Journal of Psychiatry (edición argentina)
 Anales del Sistema Sanitario de Navarra
 Archives of Medicine and Health Sciences
 ASL-Musculoskeletal Diseases
 Avances en Odontostomatología
 Avances en Periodoncia e Implantología Oral
 Brain Connectivity
 Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences
 Ciência & Saúde Coletiva
 Developmental Neurobiology
 Egyptian RETINA Journal
 Escola Anna Nery Revista de Enfermagem
 European Association of Urology
 European Journal of Dentistry
 Frontiers in Pharmacology
 Games for Health Journal. Research, Development, and Clinical Applications
 Gastrointestinal Intervention
 Iatreia
 Index de Enfermería
 Indian Journal of Allergy, Asthma and Immunology
 Indian Journal of Burns
 Indian Journal of Pain
 Integrative Medicine Research
 Investigación Clínica
 Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial
 Jornal Português de Gastrenterologia



Journal of Basic and Clinical Pharmacy
 Journal of Basic and Clinical Reproductive Sciences
 Journal of Biological Research
 Journal of Digestive Endoscopy
 Journal of Food and Drug Analysis
 Journal of Health Specialties
 Journal of HIV and Human Reproduction
 Journal of ICDRO

Journal of Mahatma Gandhi Institute of Medical Sciences
 Journal of Medical Society
 Journal of Orthopaedic Translation
 Journal of Orthopaedics, Traumatology and Rehabilitation
 Journal of Pediatric Dentistry
 Journal of Physiotherapy
 Journal of the Academy of Clinical Microbiologists
 LGBT Health
 Médico Moderno
 Muller Journal of Medical Sciences and Research
 Multidisciplinary Respiratory Medicine
 Osteoporosis y Enfermedades Óseas
 Revista de Biología Tropical
 Revista Española de Enfermedades Digestivas
 Revista Médica de Arte y Cultura
 Revista Portuguesa de Saúde Pública
 Revue du Rhumatisme
 Sahel Medical Journal
 Saudi Surgical Journal
 Scholars' Research Journal
 Soft Robotics (SoRo)
 Sudanese Journal of Ophthalmology
 Therapeutic Advances in Medical Oncology
 Trends in Psychiatry and Psychotherapy
 Universal Research Journal of Dentistry
 West African Journal of Radiology
 Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

Treinta y dos de las nuevas revistas también fueron aceptadas para ser clasificadas en SIIC Data Bases.

Articulada con el Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires

Revista Epidemiología y Salud N° 5



Se editó un nuevo número de la revista Epidemiología y Salud, producida por SIIC con el Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires. La publicación, dirigida científicamente por el Dr. Nery Fures (director de la Región Sanitaria N° XI de la provincia de Buenos Aires), reúne artículos originales e inéditos vinculados con la salud pública y los acontecimientos epidemiológicos de alto impacto regional. Acceda a la versión digital desde el siguiente enlace: epidemiologia_salud_1_5_d2013.pdf.

Más información, revista.epidemiologia@siic.info.

Apertura de la convocatoria a nivel nacional

Universidades públicas en ACiSE

Se abrió la convocatoria para la adhesión gratuita de universidades nacionales del país a los programas ACiSE de la Fundación SIIC. El llamado, que se mantendrá vigente desde abril hasta el 30 de junio de 2014, se enmarca en la Declaración de Interés Nacional a ACiSE emitida por Presidencia de la Nación y el respaldo de la Secretaría de Políticas Universitarias del ministerio de Educación de la Nación. En el programa participan actualmente 24 universidades nacionales, entre ellas: Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires; Facultad de Ciencias Médicas, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de La Plata; Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario; Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral; Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán; Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Coma-

hue; Universidad Nacional del Sur; Universidad Nacional de San Luis; Universidad Nacional de Entre Ríos; Facultad de Ciencias de la Vida y la Salud, Universidad Autónoma de Entre Ríos; Universidad Nacional de Tres de Febrero; Universidad Nacional de Córdoba; Universidad Nacional de Cuyo; Universidad Nacional del Noroeste.

Más información, prensa@siic.info.

Con el patrocinio de Laboratorios Casasco

Apertura de inscripciones para profesionales cardiólogos

Quedó formalmente inaugurado el programa SIIC para cardiólogos de la Argentina. A partir del 1 de marzo de 2014, los profesionales de esta especialidad pueden suscribirse gratuitamente a los sitios siic.salud.com para consultar gratuitamente artículos originales, revisiones, entrevistas, crónicas, casos clínicos y la mejor información provista por revistas especializadas del mundo. Además, recibirán sin cargo las revistas *Salud(i)Ciencia y Medicina* para y por *Residentes*, entre otros beneficios. Para registrarse, solicitar el formulario de inscripción a acise@siic.info, indicando nombre y apellido, matrícula y lugar de desempeño.

Más información, prensa@siic.info.

Programa Iberoamericano de Becas

Becas otorgadas por la SAHA

La Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA) otorgó a la Fundación SIIC 10 becas de acceso al XXI Congreso Argentino de Hipertensión Arterial para ser concursadas entre profesionales de la salud adheridos a los programas ACiSE. Resultaron beneficiarios profesionales con desempeño en los siguientes hospitales públicos: Hospital Escuela y Clínicas Virgen María de Fátima, La Rioja; Hospital Interzonal y Especializado de Agudos y Crónicos San Juan de Dios, Hospital Interzonal General de Agudos Eva Perón, Hospital Interzonal General de Agu-

dos Presidente Perón, Buenos Aires; Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Ciudad de Buenos Aires, y Hospital José Néstor Lencinas, Mendoza. El congreso se realizó entre los días 10 y 12 de abril en la Ciudad de Buenos Aires.

En el Palacio San Martín de Cancillería

Actualización en enfermedad de Chagas



De izquierda a derecha, Dr. Marcelo Corti, Dr. Sergio Sosa Estani, Dr. Leonardo Gilardi, Dr. Nery Fures.

Se llevó a cabo el pasado 10 de diciembre, en el Palacio San Martín de la Cancillería Argentina, una nueva jornada del Ciclo Integración Científica de América Latina (CICAL) de los programas ACiSE. En esa oportunidad, se entrevistó al Dr. Sergio Sosa Estani, director del Instituto Nacional de Parasitología Dr. Mario Fatała Chabén, sobre el trabajo *Enfermedad de Chagas, actualidad regional*. Participaron de la actividad profesionales representantes de 20 hospitales públicos, sociedades científicas, asociaciones profesionales, universidades e industria farmacéutica. La actividad se desarrolló con la participación de la Dirección de Organizaciones Intermedias de la Cancillería Argentina y con el patrocinio exclusivo del Banco de la Nación Argentina. Para acceder a la jornada ingrese al siguiente enlace: www.siic.salud.com/acise_viaje/ensiicas-profundo.php?id=138803

Más información, prensa@siic.info.

Conocimiento de las técnicas de diagnóstico prenatal por parte de los médicos de atención primaria

Awareness of prenatal diagnosis methods among primary care physicians

Gema Esteban Bueno

Médico de Familia, Coordinadora Equipo Multidisciplinario del Síndrome de Wolfram Español, Unidad de Gestión Clínica Garrucha, Área de Gestión Sanitaria Norte de Almería, Huerca-Overa, Almería, España

Juana Sánchez Jiménez, Médica, Centro de Salud de Berja, Almería, Sistema Andaluz de Salud, España

Carmen Orellana Alonso, Bióloga, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Sistema Valenciano de Salud, España

Karina Villar Gómez de las Heras, Médica, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, España

Vicente Martín Gutiérrez, Médico, Centro de Salud de Rociana del Condado (Huelva), Distrito Sanitario Condado-Campiña, Sistema Andaluz de Salud, España

Ramón Ortiz Uriarte, Médico, Centro de Salud Alto Pas, Ontaneda, Cantabria, España

Ismael Ejarque Doménech, Médico, Centro de Salud de Utiel, Valencia, Sistema Valenciano de Salud, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsiiic.php/136556

Recepción: 26/3/2013 - Aprobación: 30/12/2013
Primera edición, www.siicsalud.com: 8/1/2014

Enviar correspondencia a: Gema Esteban Bueno, Unidad de Gestión Clínica Garrucha, Área de Gestión Sanitaria Norte de Almería, Huerca-Overa, Almer, 04120, La Cañada de San Urbano, Almería, España
aswolfram@hotmail.com



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

In 2000, the Health Department of Andalucía started a project to integrate health care processes (IHCP). In this context, the field concerning pregnancy, delivery and puerperium was one of the first to be implemented, involving primary care physicians (MCP) as well as obstetricians. The advances in genetics have led to an improvement in the early diagnosis of genetic disorders. It is essential to improve the knowledge and training of primary care doctors in genetic screening techniques. Objective: To evaluate the knowledge of primary care doctors on pre-natal diagnostic techniques, and the perception of their own capability to offer genetic counselling. Material and methods: Design: Descriptive transversal study. Scope: Health District of Valle del Guadalhorce (Malaga) and Condado-Campiña (Huelva). Population: Primary care doctors from these two areas who agreed to participate in the study, excluding pediatricians, emergency doctors and supportive clinicians. Interventions: The knowledge of the primary care doctors, as well as their perception of their lack of knowledge, was evaluated through a questionnaire. 108 physicians participated, and a total of 100 valid questionnaires were obtained. Data were analysed using the statistics software package SPSS 13.0 for Windows. Conclusions: The lack of knowledge on pre-natal diagnostic techniques is really high among primary care doctors.

Key words: bitest, prenatal diagnosis, primary care, genetic counselling, medicine knowledge, prenatal care, tritest

Resumen

Introducción: En el año 2000, la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía pone en marcha los procesos asistenciales integrados (PAI). El PAI correspondiente al embarazo, el parto y el puerperio, que implica tanto al médico de atención primaria como al obstetra, fue uno de los primeros en implantarse. Los avances en genética han propiciado una mejora en el diagnóstico precoz de anomalías genéticas, por ello es importante el conocimiento y la formación del médico de atención primaria en las técnicas de cribado. **Objetivo:** Valorar los conocimientos teóricos de los médicos de atención primaria sobre las técnicas de diagnóstico prenatal y si se consideran capacitados para ofrecer asesoramiento genético. **Diseño:** Estudio descriptivo transversal. **Ámbito:** Distritos sanitarios Valle del Guadalhorce (Málaga) y Condado-Campiña (Huelva). **Población:** Médicos de atención primaria de la zona que aceptaron participar, con exclusión de pediatras, médicos de urgencias y dispositivos de apoyo. **Intervenciones:** Mediante un cuestionario se evaluaron los conocimientos de los médicos de atención primaria y su percepción consciente en cuanto a su falta de conocimiento en el tema. Participaron 108 médicos, y se obtuvieron 100 cuestionarios válidos. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS 13.0 Windows. **Conclusiones:** Existe un alto índice de desconocimiento sobre las técnicas de diagnóstico prenatal por parte de los médicos de atención primaria.

Palabras clave: bitest, diagnóstico prenatal, atención primaria, asesoramiento genético, conocimientos médicos, atención prenatal, tritest

Introducción

Las nuevas técnicas de cribado y diagnóstico prenatal exigen a los profesionales de atención primaria una formación actualizada para informar acerca de los riesgos como pérdida fetal, fiabilidad de los resultados (falsos positivos y negativos), posibilidades terapéuticas, respetando las decisiones de la embarazada.¹⁻⁴

El médico de atención primaria tiene una situación privilegiada para informar a la pareja sobre las indicaciones y los resultados de las diferentes pruebas, colaborando en el cuidado-atención del embarazo con otros profesionales. Diversos estudios han puesto en evidencia la dificultad de los médicos de atención primaria en la comprensión de las

pruebas genéticas y su limitada capacidad para proporcionar asesoramiento,⁵ por lo que nos planteamos realizar un estudio que pusiera de manifiesto la realidad en nuestra comunidad.

El objetivo principal de la atención preconcepcional en atención primaria es ofrecer asesoramiento a la pareja, dándole la información necesaria sobre situaciones de riesgo evitables.

Hay que diferenciar entre asesoramiento genético y diagnóstico prenatal. Según la definición de la Sociedad Americana de Genética Humana, el asesoramiento genético es un proceso de comunicación por el cual se pretende dar a los individuos y las familias que tienen

una enfermedad genética o que presentan un riesgo de padecerla, la información sobre su condición, proporcionando además la información que permita a las parejas con riesgo tomar decisiones reproductivas con suficiente conocimiento de causa.

Después de dicho asesoramiento genético, el paciente debe ser capaz de tomar sus propias decisiones de forma autónoma, consciente e informada.⁶⁻⁸ El diagnóstico prenatal se refiere al conjunto de técnicas que posibilitan la detección de varios tipos de enfermedades congénitas en el feto, especialmente en el primer y el segundo trimestre de la gestación.⁹⁻¹¹

El diagnóstico prenatal genético comprende el conjunto de técnicas que permiten la detección de anomalías cromosómicas o de mutaciones en el ADN de algún gen específico. Requiere la realización de procedimientos invasivos, por lo que la técnica debe estar justificada por factores de riesgo presentes en la gestante o en la familia. Inicialmente debe de ofrecerse a todas las gestantes el seguimiento de la gestación mediante técnicas no invasivas: el cribado durante el primer o el segundo trimestre para la detección de cromosopatías y un seguimiento ecográfico adecuado para la detección de posibles malformaciones fetales. En caso de que este último arroje un resultado positivo, se ha de informar sobre la posibilidad de realización de una prueba diagnóstica con técnicas invasivas.¹²

Pruebas no invasivas de diagnóstico prenatal

El cribado bioquímico en sangre materna identifica a las gestantes con mayor riesgo de tener un bebé afectado por alguna cromosopatía o por ciertas malformaciones. Debe realizarse durante determinadas semanas de la gestación para que sea fiable e informativo.

Los tipos de cribado bioquímico usuales son: el test combinado (se realiza en el primer trimestre); utiliza la medida de la translucencia nucal mediante ecografía y la determinación de dos hormonas presentes durante la gestación (bitest): la beta-gonadotropina coriónica humana (BHCG) y la proteína A plasmática asociada con el embarazo (PAPP-A).¹³ La realización simultánea de estas pruebas entre las semanas 11 y 14 es más sencilla, es más sensible si se realiza la analítica entre las semanas 9 y 11 y la ecografía entre las semanas 12 y 14.^{14,15}

El llamado tritest (entre las semanas 15 y 17): determina en sangre materna los niveles de alfa fetoproteína (AFP), estriol no conjugado (ENC) y BHCG producidos por el feto, por la placenta o por ambos. Valorado junto con la edad gestacional, la edad materna, el peso corporal, el origen étnico y el tabaquismo, se identifican embarazos con riesgo aumentado de cromosopatías (trisomías 18 y 21) o defectos de cierre del tubo neural.

El seguimiento ecográfico de la gestación es esencial para el diagnóstico de malformaciones. Se aconseja un mínimo de tres ecografías (una en cada trimestre de gestación).^{16,17} La primera ecografía (entre las semanas 11 y 14) confirma la evolución normal del embarazo, calcula la edad gestacional y mide la translucencia nucal. La segunda ecografía (en torno de las 20 semanas) corrobora el desarrollo normal y realiza un cribado de malformaciones fetales. Debe tenerse en cuenta que se pueden detectar un 70% de las malformaciones graves, pero no el 100% de las anomalías. La tercera ecografía (en la semana 32) es para cribado de anomalías estructurales de aparición tardía, y la valoración del crecimiento y el bienestar fetal.

La ecografía es fundamental en la ejecución de las técnicas de extracción de tejidos fetales (amniocentesis,

biopsia de vellosidades coriales, funiculocentesis) y en tratamientos sobre el feto.

El cribado combinado del primer trimestre tiene una tasa de falsos positivos del 5%, y presenta mayor sensibilidad (85%) que el del segundo trimestre (65%). Puede aplicarse a todas las gestantes, independientemente de la edad, disminuyendo así el número de pruebas invasivas.

También existe la prueba del ADN fetal en sangre materna, de reciente introducción, que debe considerarse como una prueba incruenta de cribado, pero dado que es muy novedosa, no hemos preguntado a los médicos de atención primaria sobre ella.

Estas pruebas no son diagnósticas, sino que proporcionan un resultado probabilístico. Un riesgo aumentado indica una probabilidad suficientemente elevada para justificar otras pruebas diagnósticas.¹⁶ Esto implica informar cuidadosamente a las pacientes, por la existencia de falsos positivos y falsos negativos.¹⁷

Para un diagnóstico de certeza es necesaria la realización de una prueba diagnóstica invasiva. La elección de una técnica u otra dependerá del momento de la gestación y la indicación.

Pruebas invasivas

Biopsia de vellosidades coriales. Se realiza entre las semanas 9 y 12, a partir de 30 a 40 mg de tejido placentario obtenido por punción transabdominal o transcervical guiada por ecografía. Está indicada para diagnóstico citogenético de alteraciones cromosómicas y estudios moleculares de enfermedades genéticas en parejas con antecedentes. Presenta riesgo de aborto e infección uterina, con una tasa de pérdidas embrionarias del 1%.¹⁶ Entre sus desventajas se destacan la mayor posibilidad de contaminación de la muestra fetal por células maternas o microbianas si la extracción es transvaginal, la posibilidad de errores diagnósticos (falsos positivos y falsos negativos) debidos a discordancias feto-placentarias o por existir mosaicismos confinados a placenta. La ventaja principal es que esta técnica permite un diagnóstico más temprano. Si la indicación para realizar la técnica es el riesgo de enfermedad monogénica, la vellosidad corial ofrece un mayor rendimiento en la obtención del ADN fetal, necesario para realizar los estudios genéticos moleculares.

Amniocentesis. Consiste en la extracción de 15 ml de líquido del saco amniótico mediante punción abdominal bajo control ecográfico. Se realiza entre las semanas 15 y 17. Las complicaciones (< 0.5%) son traumatismo materno o fetal, infección, aborto, amenaza de parto pretérmino.¹⁶

La obtención del cariotipo fetal requiere una fase previa de cultivo celular, por lo que el resultado puede tardar cuatro semanas desde la obtención de la muestra, dificultando la toma de decisiones por implicaciones emocionales (interrupción voluntaria del embarazo). Las alteraciones cromosómicas más frecuentes (trisomías 13, 18, 21 y la monosomía X) pueden detectarse en pocas horas mediante técnicas moleculares (FISH o QF-PCR) a partir del líquido amniótico.¹⁹

Funiculocentesis (cordocentesis). Se realiza a partir de la extracción de 1 a 3 ml de sangre fetal del cordón umbilical, a través del abdomen, bajo control ecográfico (desde la semana 18 hasta el final embarazo). Tiene unas indicaciones más limitadas, se realiza cuando las otras técnicas no están indicadas en embarazos avanzados y en situaciones especiales: algunas enfermedades hematológicas (beta-talasemias y anemia falciforme, enfermedad hemolítica fetal), errores congénitos del metabolismo, enfermedades infecciosas (rubéola, citomegalovirus,

toxoplasmosis), retraso del crecimiento intrauterino, y para la confirmación de diagnósticos dudosos obtenidos con las otras técnicas. Presenta una tasa de pérdidas fetales mayor del 2%, éstas pueden ser tempranas (muerte o aborto espontáneo en las dos semanas posteriores) y tardías a las 4 a 20 semanas.¹⁶ Con frecuencia presenta una alta tasa de contaminación materna, lo que hace que los resultados no sean fiables (requiere la realización del test de Kleinhauer para determinar la presencia de hemoglobina fetal).²⁰

Indicaciones del asesoramiento y del diagnóstico prenatal¹⁶

Antecedentes de cromosomopatías en hijos anteriores, anomalía cromosómica en cualquiera de los progenitores, síndrome de Down u otra anomalía cromosómica en un miembro cercano de la familia, embarazos con riesgo de trastorno genético mendeliano grave, hijo previo o un progenitor con un defecto del tubo neural, alto riesgo de cromosomopatía tras las pruebas de cribado prenatal (bitest, tritest), anomalías fetales detectadas ecográficamente, niño previo con malformaciones graves múltiples sin estudios citogenéticos.

Material y método

Estudio descriptivo transversal para valorar el nivel de conocimientos teóricos y la percepción de desconocimiento de los médicos de atención primaria sobre técnicas de diagnóstico prenatal realizado durante febrero-marzo 2010.

Ámbito del estudio: distritos sanitarios Valle del Guadalhorce (Málaga) y Condado-Campiña (Huelva), con 125 y 153 profesionales facultativos, respectivamente. Se excluyeron pediatras, dispositivos de apoyo y facultativos de urgencias, por lo que quedaron finalmente 220 médicos.

La investigación se llevó a cabo en dos etapas. En la primera, o de preparación metodológica, se definió el constructo cognitivo-conductual a evaluar (revisión de documentos, análisis de expertos sobre las técnicas de uso común en la atención del embarazo). Luego se seleccionó el método, el procedimiento y la técnica de evaluación: dado que la revisión bibliográfica no encontró ningún cuestionario que se ajustase al objetivo del estudio, se utilizó un cuestionario original (16 preguntas) diseñado por los investigadores, de cumplimentación voluntaria y anónima. Se eligieron preguntas que explorasen conocimientos básicos de las técnicas de diagnóstico prenatal contestables en cinco minutos (tiempo invertido en un estudio piloto previo entre cinco médicos, elegidos al azar). El cuestionario (Figura 1) consta de 13 preguntas

Tabla 1. Técnicas diagnósticas invasivas y no invasivas.

Técnica no invasiva	Edad gestacional y determinaciones
Bitest combinado	Primer trimestre (semanas 11 a 12 de la gestación)
Ecografía	Medida translucencia nual
Sangre materna (determinación)	Beta gonadotropina coriónica (BHCG) Proteína A plasmática asociada con el embarazo (PAPP-A)
Tritest	Segundo trimestre (semanas 15 a 17 de la gestación)
Sangre materna (determinación)	BHCG Alfa feto proteína plasmática (AFP) Estríol no conjugado (ENC)

Técnica invasiva	Material extraído	Edad gestacional (semanas)	Ventajas	Desventajas
Amniocentesis	Líquido amniótico. (el diagnóstico procede de los amniocitos, células procedentes del feto)	15-17	Técnica más fiable.	Resultados entre los 4 y 5 meses de gestación. Implicaciones emocionales maternas. Riesgo de aborto: 0.5%-1%.
Biopsia vellosidades coriales	Vellosidad corial	9-12	Técnica más temprana para el diagnóstico prenatal	Contaminación con células de origen materno. Discordancias feto-placentarias. Riesgo de aborto: 1%-2%
Funiculocentesis	Sangre fetal	Desde la semana 18	Permite realizar el diagnóstico prenatal de algunas enfermedades hematológicas, metabólicas o infecciosas. Confirma los resultados dudosos obtenidos mediante las otras técnicas	Es la técnica más tardía. Contaminación con células de origen materno. Riesgo de aborto: 2%

Cuestionario de evaluación de conocimientos sobre diagnóstico prenatal por parte de los médicos de familia

Por favor, marque con una "X" en la columna correspondiente.

Pregunta	Sí	No
1. ¿Se encuentra usted capacitado para hacer consejo genético ?		
2. ¿Tiene claras las diferencias entre cribado prenatal y diagnóstico prenatal ?		
3. ¿Conoce las diversas técnicas que existen de cribado bioquímico en el embarazo?		
4. ¿Conoce en qué consiste el bitest ?		
5. ¿Conoce en qué consiste el tritest ?		
6. ¿Conoce la utilidad de los estudios ecográficos en el diagnóstico prenatal?		
7. ¿Sabría explicar a su paciente en qué consiste la amniocentesis ?		
8. ¿Se siente capacitado para informar a su paciente de las complicaciones de la amniocentesis ?		
9. ¿Sabría explicar a su paciente en qué consiste la biopsia de las vellosidades coriales ?		
10. ¿Se siente capacitado para informar a su paciente de las complicaciones de la biopsia de las vellosidades coriales ?		
11. ¿Sabría explicar a su paciente en qué consiste la funiculocentesis ?		
12. ¿Se siente capacitado para informar a su paciente de las complicaciones de la funiculocentesis ?		
13. ¿Le gustaría adquirir conocimientos sobre diagnóstico prenatal ?		

Por favor, indique en la columna "Respuesta" la cantidad que considere:

Pregunta	Respuesta
14. Indique en qué semanas de gestación se realiza la amniocentesis	
15. Indique en qué semanas de gestación se realiza la biopsia de las vellosidades coriales	
16. Indique en qué semanas de gestación se realiza la funiculocentesis	

¡¡¡Muchas gracias por su colaboración!!!

Figura 1. Cuestionario de evaluación de conocimientos sobre diagnóstico prenatal por parte de los médicos de familia.

dicotómicas (sí o no) y tres (las preguntas 14, 15 y 16) de respuesta libre. Las preguntas 8, 10, 12 y 13 evalúan en qué medida los médicos eran conscientes de su desconocimiento.

Para la segunda etapa se enviaron 220 cuestionarios a los centros de salud, de los cuales se recibieron por correo

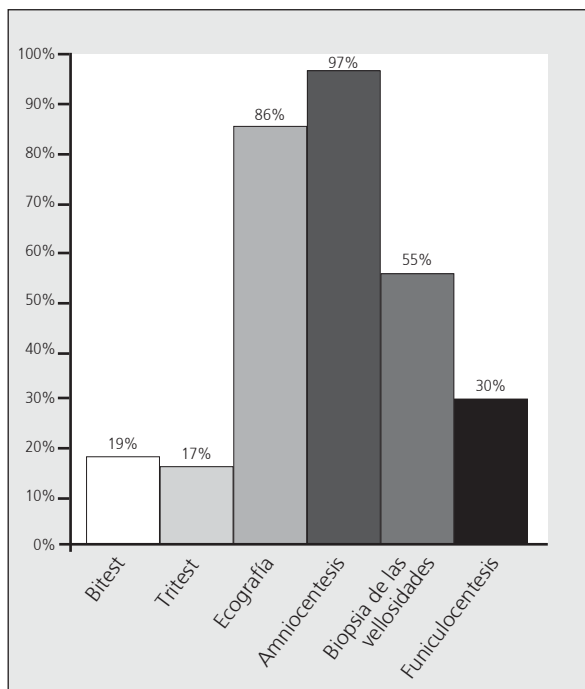


Figura 2. Conocimiento de las distintas técnicas.

interno un total de 100 cuestionarios válidos para el análisis.

Las respuestas obtenidas en los cuestionarios se introdujeron en una matriz de datos y se realizó un análisis de frecuencias mediante el programa de análisis SPSS, versión 13.0.

Resultados

El análisis de frecuencias de las respuestas obtenidas puso de manifiesto los siguientes resultados.

Un 73% de los médicos de atención primaria no se consideran capacitados para realizar asesoramiento genético. Sin embargo, el 64% sí tiene en claro las diferencias entre cribado bioquímico y diagnóstico prenatal.

Sólo el 23% señaló correctamente la fecha de realización de la amniocentesis, aunque el 97% sabría explicar el procedimiento y el 75% se considera capacitado para informar sobre sus complicaciones.

Con respecto a las técnicas de cribado bioquímico, sólo el 19% sabe en qué consiste el bitest, porcentaje que desciende a un 17% en relación con el tritest.

Las técnicas mejor conocidas son la ecografía y la amniocentesis, un 86% conocía la utilidad de la ecografía (Figura 2).

Respecto del conocimiento acerca de las complicaciones de las pruebas invasivas, es mayor en la amniocentesis.

Un 16% de los participantes conoce la fecha de realización de la biopsia de vellosidades coriales y el 55% sabe explicar en qué consiste, pero el 61% no se siente capacitado para informar de sus complicaciones. Sólo el 11% sabe la fecha de realización de la funiculocentesis, el 30% podría explicar en qué consiste y el 83% no sabría informar de sus complicaciones (Figura 3). Al 98% le gustaría adquirir conocimientos sobre las técnicas de diagnóstico prenatal.

Discusión

La tasa de respuesta al cuestionario por parte de los médicos, aun cuando puede parecer baja, está en con-

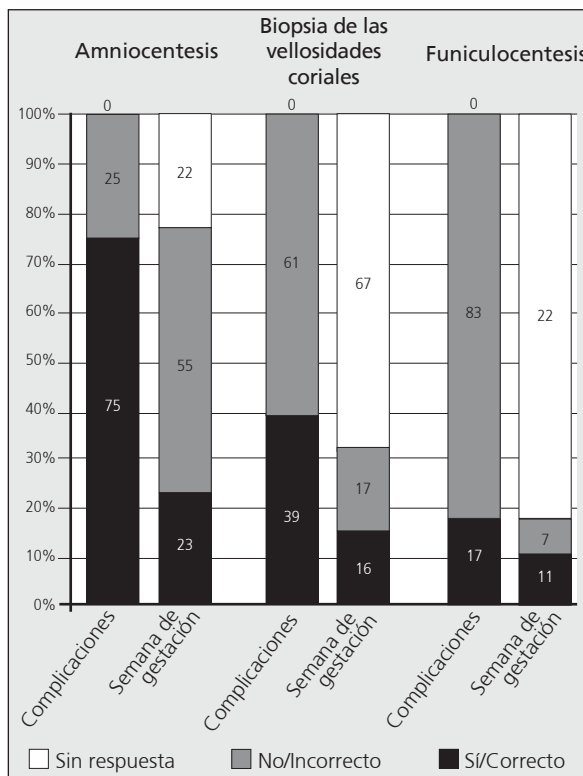


Figura 3. Conocimiento de complicaciones y semana de gestación a realizar la prueba.

sonancia con lo encontrado en la bibliografía respecto de cuestionarios aplicados en nuestro ámbito, al ser de carácter voluntario, anónimo y no ofrecer aspectos adicionales.²¹

Los diferentes sistemas de organización sanitaria hacen difícil la comparación con estudios realizados en otros ámbitos. Nagle y colaboradores,²² en 2008, realizaron un estudio similar en Australia, en el que concluyeron que la falta de tiempo, la escasez de conocimientos y las creencias religiosas son los factores que más influyen a la hora de informar a la embarazada sobre las pruebas de detección genética.

Winqvist y colaboradores,²³ estudiaron en 2008 el uso de las técnicas de diagnóstico prenatal en una provincia de Canadá, y concluyeron que hay un bajo uso de estas técnicas, muy influenciado por los conocimientos del profesional y los dilemas éticos. No todos los médicos ofrecen asesoramiento, y los que lo hacen lo limitan a las mujeres con riesgo alto, en contra de las recomendaciones de las sociedades científicas, que aconsejan proporcionar información a todas las mujeres, independientemente de su edad u otros factores de riesgo. Destacan motivos éticos para estos resultados.

Metcalfe y colegas, en 2005, analizaron en Melbourne, Australia, los conocimientos de los médicos antes de participar en talleres de formación en asesoramiento y diagnóstico prenatal y después de haberlo hecho. Concluyeron que los conocimientos de los médicos de atención primaria en estos aspectos son escasos, por lo que es necesario formar a los profesionales en pruebas de diagnóstico prenatal.

Gagnon y colaboradores²⁴ midieron la implicación de los médicos de atención primaria canadienses al informar a sus pacientes sobre la realización de pruebas de cribado para el síndrome de Down, que obtienen una baja puntuación en la toma de decisiones compartidas con las embarazadas. En otros estudios, las embarazadas han

manifestado querer participar en la toma de decisiones para someterse a los exámenes y quieren que los médicos sean sensibles a sus deseos de información. Las mejores puntuaciones corresponden a los médicos residentes. Otro parámetro es la limitación del tiempo de consulta, que impide la comunicación médico-paciente.

Al igual que en los estudios previos, nuestro trabajo ha puesto de manifiesto, la escasez de conocimientos básicos de los médicos de atención primaria sobre los protocolos de cribado y diagnóstico prenatal. Si bien la amniocentesis es el procedimiento de diagnóstico prenatal más conocido, la mayoría de los médicos de atención primaria desconocen un aspecto básico, como es la edad gestacional a la que se debe realizar.

La aplicación correcta de los protocolos de cribado bioquímico y ecográfico es esencial para evitar la realización de pruebas invasivas innecesarias. Todos los médicos de atención primaria deberían estar al corriente de los protocolos establecidos en su comunidad para poder derivar a sus pacientes en tiempo y forma a los servicios correspondientes, con el fin de que todas las mujeres puedan beneficiarse de un seguimiento adecuado de la gestación. Sin embargo, de nuestro estudio se desprende que una proporción nada despreciable de médicos de aten-

ción primaria ni siquiera tienen clara la diferencia entre el cribado bioquímico y el diagnóstico prenatal.

Es comprensible que la gran mayoría no se considere capacitada para ofrecer asesoramiento genético; sin embargo, todos deberían tener una formación mínima suficiente para reconocer situaciones de riesgo y derivar correctamente a sus pacientes a otros especialistas que puedan proporcionar dicho asesoramiento.

Conclusiones

Aunque el embarazo está incluido en la cartera de servicios de atención primaria, la mayoría de los médicos de atención primaria (73%) no se considera capacitada para dar asesoramiento genético en el embarazo, ni siquiera de forma básica.

En la bibliografía consultada existe un común denominador: la falta de conocimientos de las técnicas de diagnóstico prenatal, excepto para la ecografía.²⁵

Los médicos de atención primaria necesitan una mayor formación sobre estas técnicas para asesorar correctamente a las embarazadas de su cupo. En este sentido, cabe destacar que prácticamente la totalidad de los profesionales de atención primaria son conscientes de la necesidad de recibir formación en esta área.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

BHCG, beta-gonadotropina coriónica humana; PAPP-A, proteína A plasmática asociada con el embarazo; AFP, alfa fetoproteína; ENC, estriol no conjugado

Cómo citar este artículo

Esteban Bueno G, Sánchez Jiménez J, Orellana Alonso C, Gómez de las Heras K, Martín Gutiérrez V, Ortiz Uriarte R, Ejarque Doménech I. Conocimiento de las técnicas de diagnóstico prenatal por parte de los médicos de atención primaria. *Salud i Ciencia* 20(5):465-70, May 2014.

How to cite this article

Esteban Bueno G, Sánchez Jiménez J, Orellana Alonso C, Gómez de las Heras K, Martín Gutiérrez V, Ortiz Uriarte R, Ejarque Doménech I. Awareness of prenatal diagnosis methods among primary care physicians. *Salud i Ciencia* 20(5):465-70, May 2014.

Autoevaluación del artículo

Es importante tener clara la diferencia entre las técnicas de cribado, que ofrecen un valor de probabilidad o riesgo de una determinada patología y las técnicas diagnósticas que ofrecen un resultado certero. Esta pregunta va dirigida a evaluar si el que contesta tiene claros cuáles son las técnicas de cribado y cuáles son tests diagnósticos.

Indique cuál de las siguientes es una técnica de cribado prenatal:

A, Cordocentesis; B, Amniocentesis; C, Biopsia de vellosidades coriales; D, Cariotipo; E, Triple pesquisa.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/136556

Bibliografía

1. Proceso asistencial integrado embarazo parto y puerperio. Edita: Consejería de Salud, Junta de Andalucía, 2a edición, Sevilla, 2005.
2. Bailon Muñoz E. Situación actual del diagnóstico prenatal. Unidad Docente de MFYC, Hospital San Juan de Dios, Granada. *Revista Atención Primaria* 34(9):454, 2004. Localizador Web artículo 78.930.
3. González Merlo J, Vanrell JA, Iglesias Guiu X. Pro-

4. tocolos de diagnóstico y tratamiento en obstetricia y ginecología. Editorial Salvat, 1991.
4. Moreno Cidre Y. Dilemas éticos en el asesoramiento genético del diagnóstico prenatal. *Rev Bioética Enero-Abril* 10-17, 2008.
5. Metcalfe S, Seipolt M, Aitken M, Flouris A. Educating general practitioners about prenatal testing: approaches and challenges. *Prenat Diagn* 25:592-601, 2005.

6. Fraser FC. Genetic counseling. *Am J Hum Genet* 26:636-659, 1974.
7. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *N Engl J Med* 338:955-961, 1988.
8. Pampols T, Rueda J, Milà M, Valverde D, Garin N, Vallcorba I, Rosell J. El documento de consentimiento informado para la realización de pruebas

genéticas en el ámbito asistencial y en proyectos de investigación. *Diagn Prenat* 24(2):46-56, 2013.

9. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. First-Trimester and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. *N Engl J Med* 353(19):2001-11, 2005.

10. Nicolaidis KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25(3):221-8, 2005.

11. Diagnóstico prenatal en la comunitat valenciana. Manual para los profesionales. ISBN: 978-84-482-5813-9. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat 2013.

12. Protocolo de diagnóstico prenatal de anomalías congénitas fetales. ISBN: 978-84-393-7947-8. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut 2008.

13. Parga Soler MN, Martínez Machuca S, Martín Idoeta O, Sánchez Pastor Ruiz M. Diagnóstico prenatal y cribado de cromosopatías. *Revista de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC MEDIFAM)* 11(10):590-598, 2001.

14. Carrera Macia JM, Mallafré Dols J, Serra Zantop B. Protocolos de obstetricia y medicina perinatal del Instituto Universitario Dexeus. 4ª. ed. Barcelona, Masson SA, 2006.

15. Manzanares Galán S, Pineda Llorens A, Durán Pérez MD, López Criado M, Setefilla M, Gallo Vallejo JL. Cribado de cromosopatías fetales en España. Cambios hospitalarios en el periodo 2006-2011. *Diagn Prenat* 24:3-10, 2013.

16. Medina Gómez P. Libro de genética clínica. Capítulo 35. Diagnóstico Prenatal.

17. Gary Cunningham WF, Macdonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. Libro de obstetricia, Capítulo 41. Diagnóstico prenatal y técnicas invasivas de monitorización fetal. Editorial Masson.

18. Fortuny Estivill A. Marcadores bioquímicos de aneuploidia fetal en sangre materna. En: Cabero Roura L, ed. *Avances en diagnóstico prenatal*. Ediciones Mayo SA, Barcelona, pp. 1-14, 1999.

19. Díaz-Recasens J, Ramos C, Ayuso C, Fernández-Moya JM. Amniocentesis frente a biopsia corial. En: Cabero Roura L, eds. *Avances en diagnóstico prenatal*. Ediciones Mayo SA, Barcelona, pp. 31-56, 1999.

20. Protocolo de diagnóstico prenatal de anomalías congénitas fetales. ISBN: 978-84-393-7947-8.

Generalitat de Catalunya. Departament de Salut, 2008.

21. Pérez Pascual JJ, Jiménez López MD. ¿Qué opinan los médicos de atención primaria de la comunicación médico paciente por correo electrónico? *Rev Clin Med Fam Fam* 1(6):256-260, 2007.

22. Nagle C, Lewis S, Meiser B, Gunn J, Halliday J, Bell R. Exploring general practitioners' experience of informing women about prenatal screening tests for foetal abnormalities: A qualitative focus group study. *BMC Health Services Research* 8:114, 2008.

23. Winquist B, Ogle K, Muhajarine N. Exploring physicians' views and values in relation to maternal serum screening. *J Obstet Gynaecol Can* 30(7):564-572, 2008.

24. Gagnon S, Labrecque M, Njoya M, Rousseau F, St-Jacques S, Légaré F. How much do family physicians involve pregnant women in decisions about prenatal screening for Down syndrome? *Pret Diagn* 30:115-121, 2010.

25. Ram S, Russell B, Gubb M, Taylor R, Butler C, Khan I, Shelling A. General practitioner attitudes to direct-to-consumer genetic testing in New Zealand. *N Z Med J* 125(1364):14-26, 2012.

Curriculum Vitae abreviado de la autora



Gema Esteban Bueno. Especialista en Medicina Familiar y comunitaria; Coordinadora equipo multidisciplinar del Síndrome de Wolfram Hospital La Inmaculada (AGSN), Almería. Miembro del comité científico Orphanet. Miembro del Consorcio Europeo del Wolfram. Miembro del Grupo SEMFYC enfermedades raras-genética Clínica. Miembro del Comité Científico Área de Gestión Sanitaria Norte de Almería. Médico, Presidenta y Fundadora de la Asociación Española de Investigación y Ayuda Síndrome de Wolfram. Delegada de FEDER Andalucía.

Susceptibilidade a antifúngicos e produção de enzimas por leveduras do (*levaduras del*) gênero *Candida* isoladas (*aisladas*) de pacientes com HIV/AIDS

Susceptibility to antifungal and enzyme production by Candida yeasts isolated from HIV/AIDS patients

Áurea Regina Pupulin

Doutora, Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Brasil

Paula Galdino Carvalho, Mestre, Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Brasil

Celso Vataru Nakamura, PhD, Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Brasil

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/125335

Segunda edición ampliada y corregida,
www.siicsalud.com: 24/1/2013

Enviar correspondencia a: Áurea Regina
Pupulin, Av. Colombo 5790, 87020-900,
Maringá, Brasil
artpupulin@uem.br



Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias
profesionales de los autores.

Abstract

Thrush or Candida albicans is one of the most common fungal infections among patients with human immunodeficiency virus. The isolation, identification and evaluation of susceptibility and virulence factors of Candida yeasts from HIV/AIDS patients are provided. Samples, collected from different anatomical sites (mouth, gastrointestinal tract and vagina) of 100 patients, were grown in Sabouraud agar and identified by culture in differential medium CHROMagar Candida and by polymerase chain reaction (PCR) technique. The in vitro susceptibility test for antifungal fluconazole, amphotericin B and nystatin were determined by broth micro-dilution technique. Infectivity was assessed through the production of phospholipases and hemolysins. Candida albicans was the most prevalent among the 45 isolated yeasts, followed by C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis and C. krusei. Forty-three (95%) samples were tested for susceptibility in which minimum inhibitory concentration was determined. All isolates were susceptible to amphotericin B and nystatin, whereas 60.6% were susceptible to fluconazole; 6.9% were susceptible-dose dependent and 32.5% were resistant to fluconazole. The species C. glabrata and C. tropicalis showed higher CIMs for fluconazole than those found for C. albicans. Furthermore, 62% of samples produced phospholipase and 87% produced hemolytic activity.

Key words: *Candida* sp, HIV/AIDS, antifungal

Resumen

A candidíase é a (*constituye la*) infecção fúngica mais frequente entre os pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana. Este estudo objetivou o isolamento (*el aislamiento*), identificação, avaliação do (*evaluación del*) perfil de susceptibilidade e fatores de virulência de leveduras do gênero *Candida* provenientes de pacientes HIV/AIDS. As amostras foram coletadas (*Las muestras se recolectaron*) de 100 pacientes em diferentes sítios anatômicos (*boca, trato gastrointestinal e vaginal*), cultivadas em meio (*en medio*) ágar Sabouraud, e identificadas através da cultura em meio (*mediante cultivo en medio*) diferencial CHROMagar *Candida* e pela técnica da reação em cadeia da (*por la técnica de reacción en cadena de la*) polimerase (PCR). O teste de (*La prueba de*) susceptibilidade *in vitro* aos (*a los*) antifúngicos fluconazol, anfotericina B e nistatina foram determinados através da técnica de microdiluição em caldo (*en caldo*). A infectividade foi avaliada através da (*se validó por medio de la*) produção de fosfolipases e hemolisinas. Do total (*De un total*) de 45 leveduras isoladas, houve maior (*hubo mayor*) prevalência de *C. albicans*, seguida por *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei*. Foram submetidas ao (*Se sometieron a la*) teste de susceptibilidade 43 (95%) das amostras, onde a (*en la que la*) concentração inibitória mínima foi determinada. Todos os isolados foram sensíveis a (*Todos los aislamientos eran sensibles a*) anfotericina B e a nistatina, enquanto 60.6% foram sensíveis ao fluconazol, 6.9% sensíveis dose-dependente e 32.5% apresentaram resistência ao (*presentaron resistencia al*) fluconazol. As espécies *C. glabrata* e *C. tropicalis* apresentaram CIMs maior para o fluconazol do que os encontrados para *C. albicans*. Apresentou produção de fosfolipase 62% das amostras e atividade hemolítica 87%.

Palavras chave: *Candida* sp, HIV/AIDS, antifúngicos

Introdução

Aproximadamente 34 milhões de indivíduos estão infectados pelo (*están infectados por el*) vírus da imunodeficiência humana (HIV) no mundo.¹ De 1980 a junho de 2010, foram notificados no Brasil 492 581 casos de pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), sendo identificados 115 598 casos na Região Sul.² A epidemia de AIDS é um dos (*constituye uno de los*) desafios mais importantes da saúde pública global sendo a candidíase, uma das doenças (*una de las enfermedades*) secundárias indicativas de AIDS.³

A candidíase orofaríngea é a infecção fúngica oportunista mais frequente em indivíduos portadores de HIV.^{4,5} Cerca de 90% destes indivíduos apresentam pelo menos

um (*tienen al menos un*) episódio de candidíase orofaríngea durante o curso da AIDS, e muitas vezes tem (*y muchas veces presentan*) episódios recorrentes.⁶ Da mesma forma, a candidíase vaginal pode persistir em sucessivos episódios de infecção,⁷ e mulheres portadoras de HIV apresentam maiores taxas (*presentan tasas más elevadas*) de colonização vaginal por *Candida*, muitas vezes *Candida* não *albicans*, do que (*que*) mulheres HIV-.⁸ As infecções gastrointestinais também estão associadas com a sintomatologia dos pacientes com HIV/AIDS, sendo que dentre os (*y entre los*) principais agentes etiológicos estão incluídas espécies do gênero *Candida*.⁹

Estudos epidemiológicos recentes revelaram a substituição das espécies de *Candida* mais susceptíveis a anti-

fúngicos, como *C. albicans*, por espécies menos suscetíveis, como *C. glabrata* e *C. krusei*.¹⁰ A correta identificação do agente etiológico pode indicar a melhor opção para o (la mejor opción para el) tratamento desses pacientes, já que algumas (ya que algunas) espécies respondem de forma diferente aos agentes antifúngicos.¹¹ A anfotericina B, para o uso endovenoso, está restrita aos casos mais (está restringida a los casos más) graves, devido às reações (debido a sus reacciones) adversas frequentes, enquanto a (mientras que) nistatina é utilizada topicamente, pois é (ya que es) demasiadamente tóxica. A utilização de agentes antifúngicos azólicos foi uma das alternativas encontrada para tratar infecções fúngicas, principalmente o fluconazol, devido à sua boa absorção, baixa toxicidade e (debido a su buena absorción, baja toxicidad y) disponibilidade para o uso oral e endovenoso.^{12,13} Entretanto, uma sub-população de pacientes desenvolvem resistência clínica aos agentes antifúngicos convencionais, possivelmente devido a episódios recorrentes de candidíase de mucosa e exposição freqüente ao agente antifúngico.¹⁴

Os fatores de virulência do (Los factores de virulencia del) gênero *Candida* contribuem no (contribuyen al) estabelecimento de infecções por microrganismos e principalmente estão relacionadas com o processo invasivo,¹⁵ sendo que a produção de enzimas extracelulares auxilia o processo infeccioso.¹⁶ A alta produção de fosfolipase está correlacionada com um aumento na (con incremento en la) capacidade de aderência e a maior taxa (y la mayor tasa) de mortalidade em modelos animais,¹⁷ enquanto a capacidade de um (mientras que la capacidad de un) organismo patogênico adquirir ferro do (hierro del) mamífero hospedeiro, pela produção de hemolisinas, possui grande (tiene una gran) importância no estabelecimento da infecção.^{18,19}

O presente trabalho teve (El presente trabajo tuvo) como objetivo isolar e identificar amostras de leveduras do (aislar e identificar muestras de levaduras del) gênero *Candida* em diferentes sítios anatômicos de pacientes HIV, determinar o perfil de sensibilidade aos antifúngicos nistatina, anfotericina B e fluconazol e avaliar os fatores (y evaluar los factores) de virulência apresentados (atividade hemolítica e de fosfolipase).

Materiais e métodos

Pacientes

As amostras foram coletadas (Se recolectaron las muestras) de pacientes adultos portadores de HIV, na cidade Maringá, estado do Paraná. Todos os pacientes participaram voluntariamente do estudo, através da assinatura do termo de consentimento aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá.

Cultura

Fezes (Materia fecal), secreção vaginal e raspado de mucosa oral coletados foram diluídos em (recolectados se diluyeron en) solução salina 0.9% estéril e semeados em (sembrados en) ágar Sabouraud dextrose com 0.02% de cloranfenicol. As placas foram incubadas a (Las placas se incubaron a) 37°C por 48 h.²⁰ As leveduras isoladas foram estocadas em (Las levaduras aisladas fueron almacenadas en) água destilada estéril entre 24°C a 28°C.²¹

Identificação

Os isolados foram cultivados em meio (Los aislados se cultivaron en medio) seletivo diferencial CHROMágar *Candida* (Difco do Brasil) para a identificação presumtiva das amostras, fornecendo uma coloração diferenciada

conforme as espécies em desenvolvimento (para la identificación presumtiva de las muestras, y mostró una coloración diferenciada según las especies en desarrollo).²²

A identificação das espécies foi realizada através da reação em cadeia da polimerase (PCR). Primeiramente, o DNA genômico das células leveduriformes foi extraído utilizando o tampão de lise (se extrajo el tapón de lisis) TENTS (10 mM Tris HCl pH 8.0 contendo 2% v/v Triton X-100, 1% SDS, 100 mM NaCl e 1 mM EDTA), 2 pérolas de vidro (2 perlas de vidrio) (2 mm) e fenol saturado, a suspensão foi homogeneizada em agitador por (se homogeneizó la suspensión en agitador durante) 3 min. A fase aquosa obtida foi desproteïnizada com (La fase acuosa obtenida fue desproteïnizada con) fenol-clorofórmio álcool isoamílico (25:24:1 v/v). O DNA presente na fase aquosa foi precipitado com (en la fase acuosa fue precipitado con) etanol absoluto por 2 h, lavado com etanol 70% (v/v), seco e ressuspenso com (y resuspendido con) água deionizada estéril. O DNA foi tratado com 1 µl RNase A (1 mg/ml) a 37°C por 1 h. Para a identificação dos isolados de *Candida* sp foram utilizados os seguintes iniciadores (los siguientes iniciadores): oligonucleotídeo direto universal (CTS), oligonucleotídeo reverso (CTSR), capazes de amplificar o final da extremidade 3' do DNA ribossomal (rDNA) 5.8 S, a extremidade 5' inicial do rDNA 28 S e a região espaçadora interna (y la región espaciadora interna). Para realização do segundo ciclo de amplificação foram utilizados oligonucleotídeos espécie-específicos que derivam da região (derivan de la región) ITS2 *C. albicans* (CADET), *C. parapsilosis* (CPDET), *C. tropicalis* (CTDET) e *C. glabrata* (CGDET).

Teste de susceptibilidade in vitro aos agentes antifúngicos

A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada através da técnica de microdiluição em caldo.²³ Em microplacas de 96 poços, foi dispensado (se colocó) 100 µl de meio RPMI 1640 pH 7.2 acrescido de (con el agregado de) tampão MOPS. As drogas testes foram diluídas seriamente (Las drogas de prueba se diluyeron seriadamente) (1:2) para obtenção das (obtener las) concentrações de 17 a 0.03 µg/ml para anfotericina B, 64 a 0.125 µg/ml para nistatina, e 256 a 0.5 µg/ml para fluconazol. Posteriormente foram semeadas 100 µl da suspensão de leveduras padronizadas para obter uma concentração fúngica final de 1-5 x 10³ UFC/ml. As microplacas foram incubadas em estufa de 37°C por 48 h em uma câmara úmida (en una cámara húmeda). A determinação da CIM foi obtida através da observação da ausência de crescimento na menor concentração da droga capaz de inibir o crescimento microbiano in vitro e através da densidade ótica determinada em espectrofotômetro a 492 nm.

Determinação da atividade de fosfolipase e hemolítica

As amostras foram ativadas (Las muestras se activaron) por 24 h a 37°C em caldo Sabouraud e uma suspensão de 1.0 x 10⁶ UFC/ml foi padronizada. Um volume de 5 µl da suspensão foi semeada sobre a superfície de ágar ovo 4% (meio mínimo pH 4.5 suplementado com emulsão de gema de ovo, NaCl 20 g/l e CaCl₂ H₂O 1 g/l) para fosfolipase e um volume de 10 µl sobre a superfície de agar sangue 7% (meio mínimo pH 4.5 suplementado com sangue de carneiro). As placas de Petri foram incubadas a 37°C por 96 h. As amostras que apresentaram halo de precipitação ao redor da colônia foram consideradas (Las muestras que presentaron halo de precipitación alrede-

dor de la colônia se consideraron) positivas para atividade fosfolipase.⁶ Para atividade hemolítica as amostras que apresentaram halo de degradação translúcido ao redor da colônia foram consideradas β -hemolíticas (hemólise semelhante ao controle positivo) e as que apresentaram halo esverdeado (*y aquellas con halo verdoso*) foram consideradas alfa-hemolítico.

Resultados

De um total de 61 pacientes HIV, foram obtidas 100 amostras biológicas provenientes de fezes (*materia fecal*) (26), secreção vaginal (17) e de mucosa oral (57). Dentre as amostras, 45 apresentaram culturas (*presentaron cultivos*) positivas para leveduras e foram isoladas de 29 pacientes em diferentes sítios anatômicos, sendo 41.2 % da vagina (7/17), 43.9% da mucosa oral (25/57) e 50.0 % do trato intestinal (13/26) (Tabela 1). Em 27 pacientes, foram coletadas amostras biológicas de pelo menos dois sítios (*de al menos dos sitios*) anatômicos distintos, obtendo cultura positiva nos dois locais em (*en los dos puntos en*) 13 pacientes (48.1%).

No total, 43 amostras foram submetidas ao cultivo em (*se sometieron al cultivo en*) CHROMágar *Candida* e 36 amostras (18 de secreção oral, 7 de secreção vaginal e 11 de fezes) foram identificadas pelo Seminested PCR. Nove amostras não foram identificadas. A espécie *C. albicans* foi identificada em 25 amostras (69.4 %) e *C. não albicans* em 11 (30.6 %), sendo as espécies: 4 *C. glabrata*, 3 *C. parapsilosis*, 2 *C. tropicalis*, 1 *C. krusei* e 1 *Candida* sp (Tabela 2).

De 45 leveduras isoladas, 43 (95%) foram submetidas ao teste de susceptibilidade a dois antifúngicos (*a dos antifúngicos*) polilênicos (anfotericina B e nistatina) e fluconazol, através da determinação da concentração inibitória mínima. Aproximadamente 25.6% (11/43) dos isolados apresentaram CIM para anfotericina B de 0.28 $\mu\text{g/ml}$, 46.5% (20/43) CIM de 1 $\mu\text{g/ml}$ para nistatina, e 25.6% (11/43) CIM de 4 $\mu\text{g/ml}$ para fluconazol. Considerando que fungo que apresentar CIM > 2 $\mu\text{g/ml}$ é considerado resistente a (*se considera resistente a la*) anfotericina B, todas as amostras foram sensíveis. Todas as amostras foram sensíveis a nistatina, já que apresentaram (*ya que presentaron*) concentração inibitória mínima inferior a 4 $\mu\text{g/ml}$. Amostras que apresentaram CIM < 8 $\mu\text{g/ml}$ foram consideradas sensíveis ao fluconazol, representando 60.6% (26/43) das amostras; CIM entre 16 e 32 $\mu\text{g/ml}$ foram consideradas sensíveis dose-dependente (SDD), representando 6.9% (3/43); e CIM > 64 $\mu\text{g/ml}$ foram consideradas resistentes, representando 32.5% (14/43) das amostras (Tabela 3).

A produção de fosfolipase, foi verificada em 62.2% (28/45) das amostras, com halo de precipitação de 1.0 a 1.9 mm. A porcentagem de amostras que apresentou beta-hemólise foi de 86.6% (39/45) e a atividade hemolítica das amostras variou (*de las muestras varió*) entre 1.1 a 4 mm de beta-hemólise.

Discussão

Apesar dos avanços realizados no (*de los avances logrados en el*) tratamento de doenças oportunistas, as infecções fúngicas continuam sendo uma importante causa de mortalidade entre pacientes imunocomprometidos, sendo a candidíase uma das doenças fúngicas mais comuns (*una de las enfermedades fúngicas más comunes*) associadas com a infecção pelo HIV.⁸

O Seminested PCR é um método específico e sensível para o diagnóstico

da candidemia e para a identificação de espécies clinicamente importantes de *Candida*. Através deste método foi (*Con este método ha sido*) possível identificar 36 amostras obtidas de (*muestras obtenidas de*) pacientes portadores de HIV/AIDS, verificando uma predominância de *C. albicans* (69.4%). *Candida* não *albicans* também foram identificadas em 10 amostras, representadas por *C. glabrata* (11.1%), *C. parapsilosis* (8.3%), *C. tropicalis* (5.6%), *C. krusei* (2.8%). Uma amostra foi identificada apenas como *Candida* sp (2.8%).

Em estudo realizado por Sánchez-Vargas *et al.*²⁴ com leveduras isoladas da cavidade oral de 111 pacientes mexicanos infectados pelo HIV e 201 não infectados, a *C. albicans* foi a espécie mais isolada (83.5%) e espécies não *albicans* (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*) foram isoladas de 16.5% pacientes colonizados. Favalessa *et al.*²⁵ recuperaram de 102 pacientes, 105 isolados de *Candida* sp provenientes de distintas amostras clínicas de pacientes infectados pelo HIV, sendo *C. albicans* o isolado mais freqüente (78.1%). A maior parte dos isolados foram provenientes de secreção de orofaringe (50.5%) e raspado bucal (27.6%).

De um total de 57 amostras obtidas de secreção oral, 43.9% apresentaram cultura positiva para leveduras do (*presentaron cultivo positivo para levaduras del*) gênero *Candida*, lembrando que (*resaltando que*) cerca de 90% dos pacientes HIV sofrem de (*presentan*) candidíase orofaríngea ou esofágica em algum estágio da doença (*en alguna etapa de la enfermedad*). Da mesma forma, a candidíase vaginal pode persistir em sucessivos episódios de infecção, sendo a segunda causa mais comum de infecção vaginal, e neste estudo (*y en este estudio*), 41.2% das amostras de secreção vaginal foram positivas para candidíase. Por fim (*Finalmente*), as infecções gastrointestinais também estão associadas com a sintomatologia dos pacientes com HIV/AIDS, causando episódios de diarreia e

Tabela 1. Distribuição e freqüência de leveduras isoladas de secreção vaginal, oral e fezes de pacientes HIV/AIDS.

Material biológico	Cultura +	Cultura -	Total	% positividade
Secreção vaginal	7	10	17	41.2
Raspado oral	25	32	57	43.9
Fezes	13	13	26	50.0
Total	45	55	100	45.0

Tabela 2. Identificação de leveduras isoladas de pacientes HIV/AIDS através do Seminested PCR.

Material biológico	% <i>Candida albicans</i>	% <i>Candida</i> não <i>albicans</i>	Total
Secreção vaginal	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7
Raspado oral	14 (77.8%)	4 (22.2%)	18
Fezes	8 (72.7%)	3 (27.3%)	11
Total	25 (69.4%)	11 (30.6%)	36

Tabela 3. Concentração inibitória mínima em $\mu\text{g/ml}$ de antifúngicos sobre leveduras de isolados clínicos, e perfil de sensibilidade e resistência.

Antifúngico	CIM ($\mu\text{g/ml}$)				Susceptibilidade (%)		
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida</i> spp	S	SDD	R
Anfotericina B	0.3-0.56	0.6-0.56	0.28	0.6-1.06	100	-	-
Fluconazol	0.5-32	0.5 - > 128	> 128	0.5 - > 128	60.6	6.9	32.5
Nistatina	0.5-4	2	2	1-4	100	-	-

R: resistente; S: susceptível; SDD: susceptibilidade dose dependente.

debilitando ainda mais a saúde do (*más aún la salud del*) paciente, neste caso, 50% das amostras de fezes apresentaram a presença de leveduras.

O tratamento da candidíase é geralmente baseado em dois (*en general se basa en dos*) grupos de drogas: os azóis e (*los azoles y*) agentes poliênicos. O uso tópico do antifúngico nistatina costuma ser utilizado no início do (*suele ser utilizado al comienzo del*) tratamento para candidíase oral, entretanto a maioria dos pacientes sofre mais de um episódio de candidíase oral e estes são tratados com (*y éstos se tratan con*) fluconazol.¹⁸ A introdução de agentes como o fluconazol permite um tratamento com menor toxicidade que a anfotericina B, podendo ser administrado oralmente, possuindo poucos efeitos colaterais além ser (*tienen pocos efectos colaterales además de ser*) eficaz contra a maioria dos patógenos leveduriformes, incluindo a *C. albicans*. Entretanto seu uso constante têm sido associado a um (*Sin embargo, su uso constante se asoció con el*) aumento da resistência de *Candida* sp à natureza fungistática dos azóis, o que têm promovido a procura para novos (*lo que ha estimulado la búsqueda de nuevos*) agentes fungicidas.

Através do teste de susceptibilidade foi possível determinar a concentração inibitória mínima de tais (*de estos*) antifúngicos que foram capazes de inibir o (*fueron capaces de inhibir el*) crescimento leveduriforme. Das 43 amostras submetidas ao teste de susceptibilidade a antifúngicos, todas foram sensíveis a nistatina, apenas 6.9% dos isolados (*de los aislados*) apresentaram resistência à anfotericina B, enquanto a maioria das amostras 60.6% foram sensíveis ao fluconazol, 6.9% sensíveis dose-dependente e 32.5% resistentes ao fluconazol. A categoria de suscetível-dose-dependente (MIC, 16-32 µg/ml) foi estabelecida em resposta aos (*se estableció como respuesta a los*) isolados com susceptibilidade intermediária, ou seja, respondem às doses mais elevadas (*es decir, responden a dosis más elevadas*) de fluconazol. A resistência ao fluconazol foi encontrada na maioria das amostras de *Candida* não *albicans*, sendo que tal resistência pode ser relacionada a diversos fatores, como o uso prévio (*como el uso previo*) de antifúngicos, ou a característica da espécie, como por exemplo, a espécie *C. krusei* que possui resistência inerente ao (*presenta resistencia inherente al*) fluconazol.

A *Candida tropicalis* normalmente permanece suscetível a polienos e antifúngicos azóis, no entanto, os isolados clínicos resistentes a azólicos, em particular ao fluconazol, são cada vez mais relatados (*se informan cada vez más*).²⁶ Em estudo por Bizerra et al.,²⁷ foi mostrado uma elevada resistência ao fluconazol e anfotericina B por *C. tropicalis*. Outro estudo, realizado por Negri et al.²⁸ com sete isolados (*con siete aislamientos*) de *C. tropicalis* de culturas de urina, sangue e (*sangre y*) cateter venoso central, demonstrou que todos os isolados foram capazes de formar biofilme e expressar atividade hemolítica total, sendo sensíveis ao fluconazol e anfotericina B. Apenas um destes isolados produziu fosfolipase.

A *C. glabrata* tem emergido como um (*ha surgido como un*) importante e potencialmente resistente patógeno fúngico oportunista, sendo o segundo ou terceiro (*y constituye el segundo o tercer*) principal agente de candidíase em todos os locais, incluindo a (*incluyendo la*) mucosa orofaríngea e esôfagica. Sua resistência à drogas antifúngicas permite seu crescimento excessivo em relação a (*respecto a*) outras espécies sensíveis e podem contribuir para o aparecimento de (*pueden contribuir con el surgimiento de*) infecções por *C. glabrata* em populações cronicamente imunocomprometidas.²⁹ Dessa for-

ma o aumento da proporção de fungemias devido a *C. glabrata* tem implicações importantes no tratamento a ser realizado.³⁰

Candida krusei tem-se mostrado como um (*se mostró como un*) patógeno hospitalar ocasional, particularmente, em pacientes portadores de doenças hematológicas malignas e/ou submetidos a (*o sometidos a*) transplante de medula óssea.³¹ Segundo (*Según*) Hachem et al.,³² os pacientes que tinham (*los pacientes con*) doenças hematológicas possuíam maior risco (*presentaban un mayor riesgo*) de candidemia causada por *Candida* não *albicans*, sendo as espécies *C. glabrata* e *C. krusei* as mais comuns. Tal constatação foi associada com o uso (*con el uso*) prévio de fluconazol como antifúngico profilático. Além da (*Además de la*) resistência intrínseca ao fluconazol, a *C. krusei* apresenta claramente uma diminuição da susceptibilidade à anfotericina B e flucitosina. Existe relato da (*Existe un informe de la*) emergência de *C. krusei* com menor susceptibilidade a caspofungina, como potencial causa de candidíase orofaríngea.³³ Portanto, testes (*Por lo tanto, pruebas*) de suscetibilidade desta espécie a estes agentes antifúngicos podem ser justificados para auxiliar na escolha do (*se justifican para auxiliar la elección del*) tratamento.

O aumento da resistência aos antifúngicos e a pouca (*y la escasa*) disponibilidade de novos produtos desenvolvidos pela (*desarrollados por la*) indústria farmacêutica têm motivado vários estudos sobre a (*han motivado varios estudios respecto a la*) atividade de novos produtos em fungos (*en hongos*) agentes de infecções humanas, principalmente em pacientes imunodeprimidos.²

Os fungos, incluindo o gênero *Candida*, são capazes (*son capaces*) de responder rapidamente às mudanças (*a los cambios*) ambientais, detectando, por exemplo, a queda da imunidade do (*la reducción de la inmunidad del*) paciente e tornando-se (*y volviéndose*) patogênicos. Os fatores de virulência (*Los factores de virulencia*), como a produção de enzimas extracelulares, facilitam o estabelecimento da doença, já que, (*facilitan el establecimiento de la enfermedad, ya que*) a habilidade de secretar enzimas que podem quebrar barreiras ao (*que pueden romper barreras al*) crescimento do fungo, facilitando a invasão de hifas (*la invasión de hifas*), e inativar moléculas de defesa, contribuem muito para o processo infeccioso.⁷

A fosfolipase é uma enzima que degrada fosfolípideos, comuns em todas as formas de vida e estão (*comunes en todas las formas de vida y están*) freqüentemente associadas às (*con las*) membranas celulares, podendo tomar parte do processo de invasão de *C. albicans* nos tecidos (*en los tejidos*). A determinação da produção enzimática de amostras de *C. albicans* e outras espécies, isoladas de diversas condições e de diferentes sítios anatómicos, foi observada por vários autores,^{17,19,20} que apontaram variações (*que señalaron variaciones*) de atividade enzimática entre 50% a 100% para fosfolipase.

Neste trabalho, a maioria das (*En este trabajo, la mayoría de las*) amostras apresentou produção de fosfolipase 62.2% (28/45). Sendo que entre 26 espécies identificadas como *C. albicans*, 21 (80.8%) apresentaram produção de fosfolipase, enquanto que de 10 espécies de *Candida* não *albicans* apenas 1 (10%) apresentou produção de fosfolipase, e entre 9 amostras identificadas como *Candida* sp 4 (44.4%) produziram fosfolipase. Embora tenha sido demonstrado (*Aunque se haya demostrado*) que espécies não *albicans* podem secretar (*pueden secretar*) fosfolipase, é importante ressaltar que estas espécies secretam quantidades significativamente menores de fosfolipase em relação a *C. albicans*.

A capacidade dos microrganismos patogênicos para adquirir ferro elementar tem demonstrado ser (*hierro elemental ha demostrado ser*) de crucial importância para a sua sobrevivência e a capacidade de estabelecer infecção dentro do hospedeiro. Uma vez que não existe nenhum ferro (*Una vez que no existe hierro*) essencialmente livre no hospedeiro humano a maioria dos patógenos comumente o adquire indiretamente a partir do (*lo adquiere indirectamente a partir del*) ferro disponível contido em compostos como a (*contenido en compuestos como la*) hemoglobina. Para isso, no entanto, (*Para eso, sin embargo*) o agente deve ser equipado com um mecanismo que destrói os agrupamentos heme e o (*que destruye los grupos hemo y le*) possibilita extrair o ferro elementar. As enzimas mediadoras de tal atividade são amplamente classificadas (*se clasifican ampliamente*) como hemolisinas.¹³

A produção desse (*La producción de ese*) fator hemolítico pode ser observada pelo crescimento da *Candida* em meio ágar sangue, enriquecido com glicose, e os termos (*y los términos*) alfa e beta hemólise denotam hemólise completa e incompleta do meio. Luo *et al.*³⁴ demonstraram que diversas espécies de *Candida* não *albicans* obtidas de fontes clínicas exibiram uma variável habilidade de produzir ambos os tipos de atividade hemolítica. França *et al.*³⁵ analisaram 28 isolados de *C. tropicalis* obtidos de diferentes amostras clínicas, como sangue, urina e secreção traqueal, sendo que todos os isolados apresentaram capacidade de promover hemólise *in vitro*. Neste trabalho, 86.6% (39/45) das amostras isoladas apresentaram beta-hemólise, sendo que os termos alfa-hemólise e beta-hemólise foram utilizados como termos descritivos para indicar incompleta e completa hemólise,

respectivamente, associadas às linhagens de *Candida* testadas. Entre 26 espécies identificadas como *C. albicans*, 25 (96.2%) apresentaram beta-hemólise, entre 10 espécies de *Candida* não *albicans* 5 (50%) apresentaram beta-hemólise, e entre 9 amostras identificadas como *Candida* sp 7 (77.7%) apresentaram beta-hemólise.

Estudos relatam que a introdução da terapia antiretroviral reduz a prevalência da maioria das (*reduce la prevalencia de la mayoría de las*) infecções oportunistas, incluindo a candidíase oral, portanto, a recuperação da função (*sin embargo, la recuperación de la función*) imune, associada à terapia antiretroviral é um importante fator (*constituye un factor importante*) para diminuir a incidência de candidíases.

Conclusão

Foram isoladas 45 amostras de leveduras de secreção vaginal, oral e fezes, verificando uma predominância de *C. albicans* (25 amostras). *Candida* não *albicans* também foram isoladas e identificadas através de snPCR em 11 amostras, representadas por *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei*. Considerando o perfil geral de susceptibilidade a antifúngicos utilizados na terapêutica, das 43 amostras, todas foram sensíveis a anfotericina B e a nistatina, enquanto 60.6% foram sensíveis ao fluconazol, 6.9% sensíveis dose-dependente e 32.5% apresentaram resistência ao fluconazol. Sendo que as espécies *C. glabrata* e *C. tropicalis* apresentaram valores mais elevados de CIMs para o fluconazol do que os encontrados para *C. albicans*. Nos testes para determinação de enzimas extracelulares, as quais são importantes na virulência das leveduras, a maioria das amostras apresentou produção de fosfolipase (62.2%) e atividade hemolítica (86.6%).

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

HIV, virus da imunodeficiência humana; PCR, reação em cadeia da polimerase; CTSF (em inglês), oligonucleotídeo direto universal; CTSR (em inglês), oligonucleotídeo reverso; rDNA, DNA ribossomal; CIM, concentração inibitória mínima; SDD, sensíveis dose-dependente; R, resistente; S, susceptível.

Cómo citar este artículo/Como citar este artigo

Pupulin ÁR, Carvalho PG, Nakamura CV. Susceptibilidade a antifúngicos e produção de enzimas por leveduras do (leveduras del) gênero *Candida* isoladas (aisladas) de pacientes com HIV/AIDS. *Salud i Ciencia* 20(5):471-6, May 2014.

How to cite this article

Pupulin ÁR, Carvalho PG, Nakamura CV. Susceptibility to antifungal and enzyme production by *Candida* yeasts isolated from HIV/AIDS patients. *Salud i Ciencia* 20(5):471-6, May 2014.

Autoevaluación del artículo

La candidíase es la infección fúngica más frecuente en los pacientes portadores de VIH.

¿Cuál es la micosis oportunista más frecuente en los pacientes VIH positivos?

A, La candidíase ocular; B, La candidíase orofaríngea; C, La candidíase broncopulmonar; D, La candidíase dentaria.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/125335

Bibliografía

- UNAIDS REPORT ON THE GLOBAL AIDS EPIDEMIC; 2010 Disponível em http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_full_en.pdf
- Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS-DST. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2010. Disponível em <http://www.aids.gov.br>
- Tapia C, Gonzales P, Pereira A, Pérez J, Noriega

- LM, Palavecino ES. Susceptibilidad antifúngica de *Candida albicans* recuperadas de pacientes con SIDA y candidíase orofaríngea y esofágica. *Revista Médica de Chile* 131:515-519, 2003.
- WHO. Investing in a Comprehensive Health Sector Response to AIDS/HIV. Jan. 2004-Dec. 2005. http://www.who.int/3bby5/en/HIV_AIDSplan.pdf
- Calvet HM, Yeaman MR, Filler SG. Reversible fluconazole resistance in *Candida albicans*: a potential

- in vitro* model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 41:535-539, 1997.
- Samaranayake LP. Oral mycoses in human immunodeficiency virus infection: a review. *Oral surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 73:171-180, 1992.
- Reedding SWMA, Pfaller SA, Messer JA, Smith J, Prows LL, Bradley AW, Fothergill MG. Variations in fluconazole susceptibility and DNA subtyping of multiple *Candida albicans* colonies from patients with

- AIDS and oral candidiasis suffering one or more episodes of infection. *Journal of Clinical Microbiology* 35:1761-1765, 1997.
8. Achkar JM, Fries BC. Candida Infections of the Genitourinary Tract. *Clinical Microbiology Reviews* 23:253-273, 2010.
 9. Same-Ekobo A, Lohoue J, Mbassi A. A clinical and biological study of parasitic and fungal diarrhea in immunosuppressed patients in urban suburban area of Yaounde. *Sante* 7:49-354, 1997.
 10. Pfaller MA, Diekema D.J. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clinical Microbiology and Infection* 10:11-23, 2004.
 11. Sanchez-Vargas IO, Ortiz-López NG, Villar M, Moragues MD, Aguirre JM, Cashat-Cruz M, Lopez-Ribot JL, Gaitán-Cepeda IA, Quindós G. Point prevalence, microbiology and antifungal susceptibility patterns of oral *Candida* isolates colonizing or infecting Mexican HIV/AIDS patients and healthy persons. *Revista Iberoamericana de Micología* 22:83-92, 2005.
 12. McGinnis MR, Rinaldil MG. Antifungal Drugs: Mechanisms of action, drug resistance, susceptibility testing, and assays of activity in biological fluids. In: Victor Lorian MD. *Antibiotics in laboratory medicine*. Washington D.C.: Willians & Wilkins; 1996.
 13. Schechter M, Rachid M. *Manual de HIV/AIDS*. Revinter, Rio de Janeiro; 2004.
 14. Vazquez JA. Management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients with HIV infection. *Journal of HIV Therapy* 4:1-19, 2010.
 15. Singleton DR, Hazen KC. Differential surface localization and temperature-dependent expression of the *Candida albicans* CSH1 protein. *Microbiology* 150:285-292, 2004.
 16. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. *TRENDS in Microbiology* 9:327-335, 2001.
 17. Ivanoska N. Phospholipases as a factor of pathogenicity in microorganisms. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 22:357-61, 2003.
 18. Weinberg ED. Iron and infection. *Microbiological Reviews* 42:45-66, 1978.
 19. Manns JM, Mosser DM, Buckley HR. Production of a hemolytic factor by *Candida albicans*. *Infection and Immunity* 62:5154-5156, 1994.
 20. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. *Manual Of Clinical Microbiology*. 6a ed., Washington DC: ASM Press; 1995.
 21. Marco F, Pfaller MA, Messer S, Jones RN. In vitro activity of Voriconazole and four other antifungal agents against 394 clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42:161-163, 1998.
 22. Houang ET, Chu KC, Koehler AP, Cheng AF. Use of CHROMagar *Candida* for genital specimens in the diagnostic laboratory. *Journal of Clinical Pathology* 50:563-565, 1997.
 23. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Development of in vitro susceptibility testing criteria and quality control parameters. Approved guideline M27-A. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, Pennsylvania, EE.UU.; 2005.
 24. Sánchez-Vargas LO, Ortiz-López NG, Villar M, Moragues MD, Aguirre JM, Cashat-Cruz M, Lopez-Ribot JL, Gaitán-Cepeda LA, Quindós G. Oral *Candida* isolates colonizing or infecting human immunodeficiency virus infected and healthy persons in Mexico *J Clin Microbiol* 43(8):4159-62, 2005.
 25. Favalessa OC, Martins Mdos A, Hahn RC. Mycological aspects and susceptibility in vitro the yeast of the genus *Candida* from HIV-positive patients in the State of Mato Grosso. *Rev Soc Bras Med Trop* 43(6):673-7, 2010.
 26. Vandeputte P, Larcher G, Bergès T, Renier G, Chabasse D, Bouchara JP. Mechanisms of azole resistance in a clinical isolate of *Candida tropicalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 49(11):4608-15, 2005.
 27. Bizerra FC, Nakamura CV, de Poersch C, Estivallet Svidzinski TI, Borsato Quesada RM, Goldenberg S, Krieger MA, Yamada-Ogatta SF. Characteristics of biofilm formation by *Candida tropicalis* and antifungal resistance. *FEMS Yeast Res* 8(3):442-50, 2008.
 28. Negri M, Martins M, Henriques M, Svidzinski TI, Azeredo J, Oliveira R. Examination of potential virulence factors of *Candida tropicalis* clinical isolates from hospitalized patients. *Mycopathologia* 169(3):175-82, 2010.
 29. Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol* 42(10):4419-31, 2004.
 30. Fidel PL Jr, Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clin Microbiol Rev* 12(1):80-96, 1999.
 31. Nucci M, Colombo AL. Emergence of resistant *Candida* in neutropenic patients. *Braz J Infect Dis* 2002 Jun;6(3):124-8. Epub 2003. Review.
 32. Hachem R, Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, Rolston KV, Raad II, Kontoyiannis DP. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer* 115(20):4745-52, 2009.
 33. Hakki M, Staab JF, Marr KA. Emergence of a *Candida krusei* isolate with reduced susceptibility to caspofungin during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 50(7):2522-4, 2006.
 34. Luo G, Samaranyake LP, Yau JY. *Candida* species exhibit differential in vitro hemolytic activities. *J Clin Microbiol* 39(8):2971-4, 2001.
 35. França EJ, Fávoro D, Scremin H, Oliveira MT, Furlaneto-Maia L, Quesada RM, Furlaneto MC. Hemolysis produced by *Candida tropicalis* isolates from clinical samples *Rev Soc Bras Med Trop* 43(3):318-21, 2010.

Curriculum Vitae abreviado de la autora



Áurea Regina Pupulin. Farmacéutica Bioquímica, Profesora Adjunta, Parasitología, Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Estadual de Maringá, Brasil. Con desempeño en el área de parasitología y bioquímica con énfasis en el efecto y toxicidad de fármacos sobre microorganismos y hospederos en las patologías HIV/AIDS, infecciones oportunistas y enfermedad de Chagas.

Incidencia de la queratitis infecciosa y resultados de 351 712 procedimientos de cirugía refractiva con láser excimer

Infectious keratitis incidence and outcomes for 351 712 laser-assisted in situ keratomileusis surgical procedures with excimer laser

Fernando Llovet Osuna

MD, PhD, Director Médico, Clínica Baviera, Instituto Oftalmológico Europeo, Madrid, España

Julio Ortega Usobiaga, MD, PhD, Clínica Baviera, Instituto Oftalmológico Europeo, Madrid, España

Victoria de Rojas Silva, MD, PhD, Clínica Baviera, Instituto Oftalmológico Europeo, Madrid, España

Mercedes Martínez del Pozo, MD, Clínica Baviera, Instituto Oftalmológico Europeo, Madrid, España

José Miguel Caro Villalobos, MD, Clínica Baviera, Instituto Oftalmológico Europeo, Madrid, España

Félix González López, MD, Clínica Baviera, Instituto Oftalmológico Europeo, Madrid, España

Julio Baviera Sabater, MD, Clínica Baviera, Instituto Oftalmológico Europeo, Madrid, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/128987

Recepción: 15/1/2014 - Aprobación: 25/2/2014
Primera edición, www.siicsalud.com: 29/4/2014

Enviar correspondencia a: Fernando Llovet Osuna, Clínica Baviera, Instituto Oftalmológico Europeo, Madrid, España
fllovet@clinicabaviera.com

+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

To analyse the incidence of infectious keratitis (IK) after refractive surgery with excimer laser (LASIK) and surface ablation (SA) procedures. Methods: A retrospective multicentre study was made in 351 712 eyes after consecutive surgery of all cases susceptible to being diagnosed as IK by the clinic or in biological findings. Results: A total of 147 cases of IK (indicating an incidence of 0.0417%) were collected: 100 eyes after LASIK (0.0307%), and 47 eyes after SA (0.176%). Corneal infection was present in the right eye in 57.8%, and in the left eye in 42.2%; in 12 patients the presentation was bilateral. The time elapsed from the LASIK surgery to the onset of symptoms was 16 ± 32 days, and was early in 62%; after SA the time elapsed was 13 ± 26 days (range: 1 to 160), and 71.9% presented in the first week. In 23 cases after LASIK out of the 74 from which samples were taken, cultures were positive. Samples were taken after SA in 33 cases, 15 of which were positive. In the LASIK group, 22% of eyes lost one or two lines of corrected distance visual acuity (CDVA), while in 53% of cases final vision was 20/20, and 20/40 or better in 95%. In 31 eyes (66%) of the SA group CDVA was maintained. Final vision was 20/20 in 54.7% and 20/40 in 93.6% of eyes. Conclusions: Infections after LASIK are rare, but infections after SA are statistically more frequent. The appearance of this complication in asymptomatic patients underlines the need for an adequate postoperative follow-up program. We have found no statistically significant differences between final visual acuity after infections subsequent to SA and to LASIK.

Key words: laser in-situ keratomileusis, surface ablation, photorefractive keratectomy, laser assisted subepithelial keratomileusis, infectious keratitis, refractive surgery

Resumen

Objetivo: Estudiar la incidencia de queratitis infecciosas (QI) tras la cirugía refractiva con láser excimer (laser assisted in situ keratomileusis [LASIK] y ablación de superficie [AS]: LASEK y PRK) el diagnóstico, la actitud terapéutica adoptada, el manejo y los resultados. **Material y método:** Hemos realizado un estudio retrospectivo multicéntrico en 351 712 ojos intervenidos consecutivamente, de todos aquellos casos susceptibles de ser diagnosticados como QI por la clínica o los hallazgos biológicos. **Resultado:** Se recolectó un total de 147 casos de QI (lo que supone una incidencia del 0.0417%); en 100 casos lo fueron tras la LASIK (0.0307%) y 47 tras la AS (0.176%). La infección corneal se presentó en el 57.8% en el ojo derecho y en el 42.2% en el ojo izquierdo; en 12 pacientes la presentación fue bilateral. El tiempo transcurrido desde la cirugía LASIK hasta el comienzo de los síntomas fue de 16 ± 32 días, fue temprano en el 62%; tras la AS, fue a los 13 ± 26 días (rango: 1 a 160), el 71.79% se presentó en la primera semana. En 23 casos, tras la LASIK, de los 74 en los que se tomaron muestras, el resultado del cultivo fue positivo. Se tomaron muestras en 33 casos de la serie de AS, 15 de los cuales fueron positivos. En el grupo de LASIK, el 22% de los ojos perdió una o más líneas de su agudeza visual lejana corregida (CDVA), mientras que en el 53% de los ojos la visión final fue de 20/20 y en el 95% lo fue de 20/40 o mejor. En 31 ojos (66%) del grupo de AS se mantiene la CDVA; la visión final fue de 20/20 en el 54.7% y de 20/40 en el 93.6% de los ojos. **Conclusiones:** La incidencia de infección después de la LASIK es baja, pero la tasa de infección después de la AS es estadísticamente más elevada. La aparición de esta complicación en pacientes asintomáticos subraya la necesidad de revisiones posoperatorias. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la agudeza visual final tras infecciones después de AS y de LASIK.

Palabras clave: LASIK, ablación de superficie, fotoqueratectomía refractiva -PRK-, queratomileusis subepitelial asistida por láser -LASEK-, queratitis infecciosa, cirugía refractiva

Introducción

La cirugía refractiva corneal con láser excimer es, en la actualidad, el procedimiento de elección para la corrección de ametropías y la queratomileusis *in situ* asistida con láser excimer (LASIK [*laser assisted in situ keratomileusis*]) es la técnica preferida por los cirujanos, debido a

la rápida rehabilitación visual y a su baja tasa de complicaciones.^{1,2} Si bien los procedimientos de ablación de superficie (AS), que incluyen la fotoqueratectomía refractiva (PRK [*photorefractive keratectomy*]), LASEK y Epi-LASEK, se encuentran en alza, por la ausencia de complicaciones relacionadas con el lente, el menor riesgo de ectasia

y su eficacia y seguridad³⁻¹⁰, la aparición de una queratitis infecciosa (QI), aunque rara, es una complicación posible y potencialmente grave.

El objetivo de este estudio fue analizar la incidencia, el día de presentación, el resultado de los cultivos, los factores de riesgo, los síntomas de presentación, el diagnóstico, el tratamiento y la agudeza visual final en infecciones después de LASIK y procedimientos de AS.

Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo entre los 351 712 ojos intervenidos consecutivamente con láser excimer, de los cuales 325 084 lo fueron con LASIK y 26 628 con AS, en nuestros centros, durante el período comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2011, de todos aquellos casos susceptibles de ser diagnosticados como QI, tanto por la clínica como por los hallazgos biológicos (Tabla 1).

Tabla 1. Características del estudio.

Total de la muestra: 351 712 ojos
Diseño del estudio: Serie retrospectiva
Período del estudio: Enero 2003 a diciembre 2011
Institución: Clínica Baviera (España)
Criterios de inclusión: 325 084 ojos de 107 613 pacientes operados LASIK y 26 628 ojos de 9 794 pacientes operados AS (PRK/LASEK)
Métodos: Búsqueda electrónica (queratitis infecciosa, LASIK, LASEK, PRK) y revisión de historias y recolección de datos
Medida principal: Incidencia de queratitis infecciosa tras LASIK y AS
Medida secundaria: Respuesta al tratamiento
Análisis estadístico: Mann-Whitney, <i>chi</i> al cuadrado, Fisher

Todos los ojos incluidos en el estudio fueron operados consecutivamente en alguna de nuestras clínicas por alguno de los 100 cirujanos que componen el equipo médico. Todos los pacientes fueron sometidos a un examen oftalmológico estándar para cirugía refractiva, aplicando los criterios de inclusión/exclusión al uso, antes de realizar la indicación quirúrgica de la corrección de la ametropía, correspondiente a cada caso, con la técnica LASIK o AS. Recibieron explicación individualizada de su defecto ocular, alternativas a la corrección de éste, indicación quirúrgica, técnica a utilizar, pronóstico y complicaciones y se les solicitó el respectivo consentimiento informado.

En el preoperatorio, durante los tres días previos a la intervención, se instruyó a los pacientes para que efectuasen maniobras preoperatorias de higiene ocular (se los proveyó de instrucciones escritas al respecto), mediante el lavado de párpados y reborde parpebral con toallitas limpiadoras.

En la LASIK, el tallado lamelar de la córnea se efectuó siempre con las diversas unidades del microqueratomo MORIA LSK-ONE y MORIA-SBK (Microtech Inc., Moria, Francia), disponibles en cada clínica. El tallado refractivo, o tratamiento propiamente dicho de la ametropía, se realizó con uno de los láseres excímer TECHNO LAS 217 (Bausch&Lomb, Claremont, EE.UU.), MEL G-Scan (Carl Zeiss Meditec Inc., Jena, Alemania), ALLEGRETO WaveLigth Eye-Q (Alcon Surgical, Fort Worth, Texas, EE.UU.) disponibles. La desepitelización, en el caso de LASEK, fue realizada tras la exposición con alcohol etílico al 20%, durante 30 a 40 segundos, se efectuó la AS y se repuso el epitelio cubriendo el área tratada; cuando se realizó PRK, la desepitelización se efectuó habitualmente con alcohol (si bien, en algunos casos, se realizó manual o mecánicamente con el láser excímer).

Los protocolos preoperatorios, intraoperatorios y posoperatorios empleados en todos los casos fueron idénticos, dictados por la Dirección Médica General y supervisados

por las diferentes direcciones médica y de enfermería de cada clínica.

Las revisiones posoperatorias se realizaron de la manera siguiente: primera revisión en el posoperatorio inmediato, segunda revisión a los 30 minutos, tercera revisión a las 12 horas, cuarta revisión a los siete días, quinta revisión al mes, sexta revisión a los tres meses y sucesivas revisiones según cada caso en particular hasta el alta.

El tratamiento posoperatorio estándar instaurado, en el caso de la LASIK, fue (sin oclusión): tobramicina 3 mg/ml más dexametasona 1 mg/ml en colirio (TobraDex, Alcon Laboratories, Barcelona, España), cuatro veces por día durante una semana, además de un lubricante ocular sin conservantes. En el caso de AS: adaptación de LCB, tras la cirugía, durante 48 a 72 horas, tobramicina 3 mg/ml más dexametasona 1 mg/ml en colirio (TobraDex, Alcon Laboratories, Barcelona, España), fluorometolona 1 mg/ml en colirio (Isoptoflucon, Alcon Laboratories, Barcelona, España), cuatro veces por día durante una semana y, a partir de la semana, durante 10 semanas, fluorometolona 1 mg/ml en colirio (Isoptoflucon, Alcon Laboratories, Barcelona, España), en pauta descendente, además de un lubricante ocular sin conservantes.

Se han obtenido, como datos relevantes de los pacientes, a efectos de este tipo de complicación, la edad, el sexo, los días transcurridos desde la cirugía hasta la presentación del cuadro clínico, los factores de predisposición, los síntomas y signos, la pérdida de líneas de la mejor agudeza visual corregida, la actitud terapéutica, otras complicaciones (como la ablación del lentículo) y la filiación del germen o gérmes causales.

El estudio estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS 10.1 para Windows® (SPSS Inc. Chicago, EE.UU.), que evaluó la significación estadística de las diferencias con la prueba de la *t* de Student y la prueba de la *t* para datos apareados en el estudio de datos cuantitativos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

De los 351 712 ojos incluidos en el estudio (325 084 intervenidos con la técnica de LASIK y 26 628 con PRK/LASEK), 147 fueron susceptibles de haber padecido QI infecciosas (lo que supone una incidencia del 0.0417%); en 100 casos lo fueron tras la LASIK (0.0307% o un caso entre 3 250 procedimientos) y 47, tras la AS (0.176% o un caso entre 566 intervenciones).

La media de edad de los pacientes con este tipo de complicación fue de 37.9 ± 10 años (rango: entre los 19 y los 65). La distribución por sexos fue de 88 ojos pertenecientes a hombres (59.8%), y 59 ojos, a mujeres (40.2%). La infección corneal se presentó en 85 (57.8%) casos en el ojo derecho, y en 62 (42.2%) en el ojo izquierdo; en 12 pacientes la presentación fue bilateral (Tabla 2).

Tabla 2. Datos generales.

Número de ojos con queratitis infecciosa: 147 ojos (0.0417%)
Media de edad: 37.9 ± 10 años (19-65 años)
Distribución por sexo:
88 (59.8%) hombres
59 (40.2%) mujeres
Presentación:
57.8% ojos en ojo derecho
42.2% en ojo izquierdo
12 pacientes, bilateral
Tiempo mínimo de seguimiento: 3 meses
Número de ojos con queratitis infecciosa tras LASIK: 100 (0.0307%)
Número de ojos con queratitis infecciosa tras AS: 47 (0.176%)

El tiempo transcurrido desde la cirugía LASIK hasta el comienzo de los síntomas fue de 16 ± 32 días (rango: 1 a 180); fue temprano en el 62% de los casos. Tras la cirugía AS, la presentación de síntomas fue a los 13 ± 26 días (rango: 1 a 160); el 71.79% de los casos se presentaron en la primera semana. En ambas series, el 90% de las QI se diagnosticaron durante el primer mes. No se detectó agrupamiento de casos (Tabla 3).

Tabla 3. Datos clínicos.

Bilateralidad de la infección: 12 pacientes (10 tras LASIK, 2 tras AS)
Tiempo de aparición desde la intervención LASIK: 16 ± 32 días (1-180), 62% temprana
Tiempo de aparición desde la intervención AS: 13 ± 26 días (1-160), 71.79% temprana
No agrupamiento de casos
Pacientes asintomáticos tras LASIK: 21 (18.6%)
Pacientes asintomáticos tras AS: 13 (27.7%)
Síntomas tras LASIK: dolor (42%), disminución de agudeza visual (35%), ojo rojo (55%), fotofobia (10%), epifora (29%)
Síntomas tras AS: dolor (48.9%), disminución de agudeza visual (68.1%), ojo rojo (46.8%), fotofobia (19.1%), epifora (25.5%)
Infiltrados corneales en todos los casos: 147 ojos (100%)
Resultados visuales LASIK:
22% perdieron una o más líneas de CDVA,
53% visión final 20/20
95% 20/40 o mejor.
Resultados visuales AS:
34% perdieron una o más líneas de CDVA,
54.7% visión final 20/20
93.6% de 20/40 o mejor

CDVA: agudeza visual lejana corregida.

En las QI tras la LASIK, el 80% de los pacientes manifestaron síntomas y únicamente un 18.8% de los casos fueron asintomáticos (en los que el hallazgo fue casual, tras una revisión protocolizada). En un 42% de los ojos sintomáticos se presentó dolor, en 35% disminución de la agudeza visual y en 55% ojo rojo; un 10% de los pacientes notó fotofobia y un 29% manifestó epifora. Tras la AS, el 72.3% de los casos presentaron síntomas, entre ellos: dolor (48.9%), disminución de la agudeza visual (68.1%), ojo rojo (46.8%), fotofobia (19.1%), epifora (25.5%) (Tabla 3). Al momento de la exploración ocular, en ambas series se detectaron infiltrados en todos los casos.

En 20 ojos con QI tras la LASIK, a criterio del cirujano responsable, inicialmente se instauró tratamiento empírico con colirios tópicos fortificados o fluoroquinolona tópica (de éstos, en 12 casos se procedió posteriormente al tratamiento local). En los 80 ojos restantes se adoptó una actitud terapéutica intensiva, con levantamiento inmediato del lenticulo, toma de muestra para cultivo y extensiones y lavado de la interfaz con antibióticos (vancomicina fortificada 50 mg/ml para infecciones de comienzo temprano y amikacina fortificada 35 mg/ml para infecciones de comienzo tardío). En todos los casos se mantuvo tratamiento tópico con colirios fortificados hasta la mejoría o la resolución del cuadro clínico. En los casos de QI tras la AS se estableció el tratamiento empírico con antibióticos fortificados tópicos o fluoroquinolona tópica, de forma similar a los casos tras la LASIK. Todos los casos, de ambas series, respondieron al tratamiento.

Todos los microorganismos encontrados en la serie LASIK fueron grampositivos (23 casos de los 74 en los que se tomaron muestras); el resto mostró resultado negativo. Las bacterias aisladas fueron *Staphylococcus epidermidis* (10 casos), *Streptococcus pneumoniae* (8 casos), *S. viridans* (2 casos), *S. aureus* (2 casos) y *S. pyogenes* (un caso).

Se tomaron muestras en 33 casos de la serie de AS, 15 de los cuales fueron positivos: *S. epidermidis*, 2 casos; *S. aureus*, 4 casos; *Staphylococcus* spp, 4 casos), *Pseudomonas* spp (un caso), *S. pneumoniae* (2 casos) y 2 casos por *Candida* (uno fue encontrado en la lente de contacto y el otro en la muestra corneal) (Tabla 4).

Tabla 4. Germen causal.

- En la serie LASIK
Cultivos positivos 23/74 casos (31.08%)
Todos grampositivos
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (10 casos),
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (8 casos),
<i>Streptococcus viridans</i> (2 casos),
<i>Staphylococcus aureus</i> (2 casos)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (1 caso)
- En la serie AS
Cultivos positivos 15/33 casos (45.45%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (2 casos)
<i>Staphylococcus aureus</i> (4 casos);
<i>Staphylococcus</i> spp (4 casos)
<i>Pseudomonas</i> spp (1 caso),
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (2 casos)
<i>Candida</i> (2 casos)

En nuestra serie, únicamente en dos casos fue necesario amputar el colgajo, en un caso (tras AS) se procedió a realizar queratoplastia penetrante (QPP) y en ninguno fue preciso enucleo.

En el grupo de LASIK, el 22% de los ojos perdieron una línea o más de su agudeza visual lejana corregida (CDVA), mientras que en el 53% de los ojos la visión final fue de 20/20 y en el 95% lo fue de 20/40 o mejor. En 31 ojos (66%) del grupo de AS se mantuvo la CDVA; la visión final fue de 20/20 en 27 ojos (57.4%) y de 20/40 en 43 (93.6%) ojos (Tabla 3).

En relación con los resultados visuales, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la agudeza visual final tras las infecciones después de la AS y luego de la LASIK ($p = 0.901$; prueba de Mann-Whitney), a pesar de que el tratamiento de las infecciones después de la LASIK es más complejo.

Discusión

En este tipo de infecciones, la incidencia resulta difícil de estimar, ya que, debido a su rareza, se requieren series muy largas de pacientes para calcularla. La mayor parte de las publicaciones ha recogido series con casuística limitada.¹¹⁻¹³

Incidencia

La incidencia en los casos de LASIK, según una revisión de la literatura realizada en 2004, es variable (0.02% a 1.5%).¹³ Dicha revisión incluyó 103 infecciones de 87 pacientes en 42 artículos analizados. No obstante, pensamos que habrá casos de infección que no se han publicado, por lo que estas cifras podrían subestimar la tasa real de infecciones. De igual modo, creemos que son los peores casos los que se publican más frecuentemente, sesgando por tanto los resultados finales de agudeza visual y secuelas. En estudios retrospectivos, Lin y col. mencionan una incidencia de dos casos en 1 062 ojos,² y Stultin y col., un caso en 1 019 procedimientos;¹ sin embargo, dado el bajo número de casos, no es posible realizar un análisis integrado de los datos del cual extraer conclusiones útiles para su diagnóstico y tratamiento. Otras dos de las series más importantes incluyeron 15 y 17 casos, respectivamente, pero fueron pacientes derivados desde

varios centros a instituciones de referencia de tercer nivel, lo que hace imposible calcular la incidencia.^{11,12} La *American Society of Cataract and Refractive Surgery* (ASCRS) ha realizado encuestas de donde se han obtenido datos sobre incidencia y causas más frecuentes de infección. La incidencia calculada a partir de estas encuestas ha sido de un caso en 2 919 procedimientos^{14,38} y un caso en 2 131 procedimientos.¹⁵ Estas estimaciones están sujetas, sin embargo, al sesgo de "no respuesta" de encuestas, con una tasa de respuesta menor del 66%.

Dado que la tasa de infección tras la LASIK es baja, un análisis de series numerosas, de casos provenientes de un mismo centro, podría revelar más datos sobre ciertos parámetros clínicos y proporcionar una mejor comprensión de la presentación, la etiología y el tratamiento de estas infecciones. Se han publicado tres series de este tipo. En una de ellas, Moshifary y col.¹⁶ encontraron 10 casos de infección en 10 477 ojos y, en la segunda y en la tercera, las más numerosas publicadas hasta la fecha, se han encontrado 72 casos en 204 586 procedimientos (0.035%) y 82 casos en 262 191 (0.031%).^{17,39} En nuestro estudio, continuación de los dos últimos mencionados, se ha realizado un análisis retrospectivo de las infecciones después de la LASIK (325 084 procedimientos) que se han detectado en todos los centros de nuestra institución; procede de una población lo suficientemente numerosa para estimar con exactitud la incidencia (100 casos, el 0.0307%) de una complicación poco frecuente; permite estudiar la tasa (un caso entre 3 250 procedimientos) en una situación donde la mayor parte de las variables implicadas están controladas, ya que, aunque los pacientes fueron intervenidos en distintos centros de la misma institución, los protocolos preoperatorios, intraoperatorios y posoperatorios seguidos por pacientes y cirujanos son los mismos. Por otro lado, la muestra de casos de infección fue lo suficientemente numerosa para extraer conclusiones sobre resultado de cultivos, factores de riesgo, tratamiento y resultados visuales.

En cuanto a los tratamientos de superficie (AS), Wroblewski¹⁸ y Leccisotti¹⁹ encontraron una incidencia de 5 casos en 25 337 procedimientos de PRK (0.019%) y 2 casos en 10 452 procedimientos (0.02%), respectivamente, mientras que Machat²⁰ y Oliveira²¹ calcularon una incidencia de queratitis tras PRK de 1/1 000 (0.1%) y 9/4 492 (0.2%), respectivamente. Como en las infecciones en la LASIK, el escaso número de casos hace difícil realizar un análisis integrado y extraer conclusiones sobre diagnóstico y tratamiento. Dos series numerosas que incluyeron 13 y 16 casos, respectivamente, después de PRK, no especificaron el número total de procedimientos, lo que impide calcular la incidencia. La primera de ellas fue una revisión de la literatura realizada en 2003, que recogió 26 casos tras PRK,²² y la otra serie sólo proporcionó información sobre resultado de cultivos.²³ En lo que se refiere a LASEK y Epi-LASIK, las únicas publicaciones de casos han sido anecdóticas: cinco casos después de LASEK²⁴⁻²⁷ y dos casos después de Epi-LASIK.²⁸ Estimamos que la incidencia de infección después de estos procedimientos podría ser similar a la de PRK, dado que incluyen los mismos factores de riesgo para infección.

Nuestro estudio amplía la serie publicada anteriormente,⁴⁰ más numerosa de casos tras cirugía, y obtuvo que la incidencia en 26 628 procedimientos de PRK/LASEK fue del 0.176% (o un caso entre 566 intervenciones). La incidencia de infecciones totales fue similar a la publicada por Machat²⁰ y De Oliveira,²¹ pero fue diez veces mayor que la estimada por Wroblewski¹⁸ o Leccisotti.¹⁹ Estos últimos

fueron estudios retrospectivos y pueden no haberse recopilado ciertos casos de infección. En particular, la serie de Wroblewski incluye los casos de infección tras la cirugía de superficie en seis centros de la armada estadounidense y sería posible que haya subestimado la incidencia si el paciente era destinado a otro lugar. Por otra parte, nuestra tasa de infecciones tras la LASIK fue de las más bajas de la literatura. Dado que la institución, los protocolos y el período de estudio fueron los mismos, nuestra tasa de infección tras la cirugía de superficie no debería ser mayor que la de otros centros. Esto también sugiere que las series que muestran menor tasa de infección tras la cirugía de superficie podrían estar subestimando la incidencia.

Todas las series mencionadas anteriormente incluyeron pacientes tratados mediante PRK, mientras que nuestra serie abarcó pacientes tratados ya sea mediante PRK o LASEK. Se han publicado pocos casos de infección después de la LASEK.^{24,27} Sin embargo, asumimos que el riesgo de infección debería ser similar al de la PRK, por lo que hemos considerado la incidencia y las características de presentación de ambos procedimientos de forma conjunta (Tabla 2).

Parece, pues, que la incidencia de infección tras procedimientos de superficie podría ser mayor que la incidencia tras procedimientos de LASIK. Ciertamente, no resulta sorprendente por tres razones: en primer lugar, existe un defecto epitelial que tarda aproximadamente cuatro días en cerrar; en segundo lugar, el empleo de una lente de contacto de porte prolongado incrementa el riesgo de queratitis infecciosa y, en tercer lugar, el uso de corticoides tópicos para controlar la respuesta de reparación tisular puede suprimir la capacidad del sistema inmunitario para luchar contra la infección. Si tenemos en cuenta que en una misma institución la tasa de infección tras la LASIK es de 0.031%¹⁷ y la tasa de infección tras la AS es de 0.18% para infecciones totales, esta última sería 5.7 veces mayor ($p < 0.001$). Dado que la institución, los protocolos, los quirófanos y los cirujanos son los mismos, el único factor que puede explicar la diferencia en la tasa de infección es el tipo de cirugía en sí misma. Este hallazgo está de acuerdo con los resultados de un estudio previo en el que la tasa de infección tras la LASIK fue de 0.1% frente a 0.2% tras PRK.²¹

Tiempo de presentación de los síntomas

Las infecciones después de la LASIK se han clasificado en tempranas y tardías según se presenten en la primera semana o después de la primera semana tras la LASIK.¹³ Esta clasificación tiene utilidad de cara al tratamiento, ya que el tiempo de inicio de los síntomas varía según cuál sea el microorganismo causal. En la revisión de la literatura realizada por Chang, el 49.4% de las infecciones fueron tempranas y el 50.6%, tardías. Las infecciones por bacterias grampositivas tienen más tendencia a presentarse dentro de la primera semana después de la LASIK, mientras que las infecciones por micobacterias no tuberculosas se presentan con mayor frecuencia después de la primera semana.¹³ En nuestra serie, el tiempo transcurrido desde la cirugía hasta el comienzo de los síntomas fue de 18 ± 32 días (rango: 1 a 180) y fue temprano en el 62.5% de los casos.¹⁷

El tiempo entre la cirugía y la aparición de los primeros síntomas en cirugía de superficie es menor de una semana en la mayor parte de los casos.^{18,19,21,22} En nuestra serie, un 71.79% de los casos se presentaron en la primera semana, porcentaje mayor que en los casos de LASIK. En ninguno de ambos grupos observamos agrupamiento de casos.

Síntomas y signos de inicio

En nuestra serie se detectaron síntomas en el 80% de los pacientes, mientras que 20 casos fueron asintomáticos; en estos últimos casos, la infección se diagnosticó en una de las visitas posoperatorias de rutina, lo que pone de manifiesto la necesidad de un seguimiento adecuado de los pacientes. Dado que el 63% de los casos aparece durante la primera semana y el 90% durante el primer mes, un esquema recomendable de visitas posoperatorias (que utilizamos en nuestro grupo) sería el siguiente: un día, siete días, un mes y tres meses. El 42% de los ojos sintomáticos presentaron dolor; el 35%, disminución de la agudeza visual y el 55%, ojo rojo. Un 10% de los pacientes notaron fotofobia y un 29% manifestó epífora. Estas tasas fueron similares a las publicadas en una revisión de la literatura.¹³

Respecto de los casos de AS, 13 ojos de 47 casos con infección fueron asintomáticos. Un 70.2% de los casos (33 ojos) apareció en la primera semana y 89.3% (42 ojos) en el primer mes. Todo ello enfatiza la necesidad de realizar las revisiones de rutina en los tiempos apropiados. Los ojos sintomáticos presentaron dolor (48.9%), disminución de la agudeza visual (68.1%), ojo rojo (46.8%), fotofobia (19.1%) y epífora (25.5%).

En ambas series se detectaron, al momento de la exploración ocular, infiltrados en todos los casos. El principal signo de infección tras la LASIK fue la presencia de infiltrados focales en la interfaz.^{13,17} Estos infiltrados deben diferenciarse de otras causas de queratitis tras LASIK, particularmente de queratitis lamelar difusa, pero también de infiltrados periféricos estériles o queratitis lamelar multifocal.^{16,55} Las infecciones en la interfaz pueden confundirse inicialmente con queratitis lamelar difusa, lo cual retrasa la instauración del tratamiento apropiado.⁵⁶ El diagnóstico diferencial entre queratitis lamelar difusa y queratitis infecciosa es muy importante, ya que requieren tratamientos diferentes. En la queratitis lamelar difusa, el infiltrado es difuso, no presenta focos predominantes, está limitado a la interfaz sin extenderse en el lecho estromal ni en el lentículo. No hay reacción en cámara anterior ni dolor, a diferencia de las QI. No obstante, conviene señalar que la queratitis lamelar difusa puede encontrarse asociada con un infiltrado infeccioso, ya que representa una reacción inespecífica a cualquier estímulo inflamatorio en una córnea con estructura lamelar.

En cuanto a la AS, ocurre algo similar. El signo de la infección por excelencia es también la presencia de infiltrados, que en el caso de AS deben diferenciarse de infiltrados estériles (relacionados con el uso de lentes de contacto o utilización de antiinflamatorios no esteroides tópicos). Estos últimos se localizan en la periferia o la periferia media, son pequeños (1 a 3 mm), sin reacción en la cámara anterior. En la mayoría de los casos, el epitelio se haya intacto o presenta queratopatía mínima y los infiltrados suelen localizarse fuera del área del defecto epitelial inducido por la cirugía.^{18,57}

Diagnóstico microbiológico

La toma de muestras para cultivo es esencial en cualquier tipo de infección tras la cirugía de superficie, pero especialmente después de LASIK. Los microorganismos implicados pueden ser atípicos, difíciles de predecir y no responder adecuadamente al tratamiento empírico. Además, la mayoría de las infecciones después de la LASIK presentan infiltrados estromales multifocales que a veces no tienen las características clínicas clásicas, tales como borde plumoso, incluso si la etiología es fúngica.¹² La

obtención de muestras para cultivo proporciona otras ventajas aparte del diagnóstico microbiológico, como son la retirada de tejido infectado y la mejor penetración de antibióticos. En el *White Paper* de la ASCRS sobre infecciones en LASIK se recomienda realizar toma de cultivo en agar sangre, agar chocolate, Sabouraud y caldo de tioglicolato. Si la infección se presenta más de dos semanas tras la LASIK, se sugiere añadir medios para crecimiento de micobacterias no tuberculosas –Löwenstein-Jensen o Middlebrook 7H-9– además de los anteriores, ya que este tipo de gérmenes tiende a presentarse de forma más tardía. Si la muestra es suficiente también se recomienda realizar extensiones para tinción con Gram, plata metenamina y Ziehl-Neelsen o auramina/rodamina para descartar patógenos poco frecuentes como *Nocardia*, micobacterias no tuberculosas y hongos. Si los cultivos fuesen negativos y ante un empeoramiento del curso de la infección, se debe considerar biopsia corneal o PCR.¹⁵ Si el material es escaso debe tomarse una extensión más un medio de cultivo enriquecido (tioglicolato o caldo de infusión cerebro-corazón) y, cuando sea posible, una extensión más un agar.²³

La mayor parte de las infecciones tras cirugía de superficie está ocasionada por bacterias grampositivas, pero se han publicado casos causados por hongos y micobacterias, aunque con menos frecuencia que en cirugía LASIK. Por ello conviene incluir placas específicas para estos microorganismos. En el caso de AS se recomienda, además, realizar el cultivo de la lente de contacto en caldo de tioglicolato.²¹

Según una encuesta realizada por la ASCRS, los organismos implicados con más frecuencia en infecciones después de la LASIK, durante 2001, fueron las micobacterias no tuberculosas (28% de los casos) seguidos de los estafilococos (20%).¹⁴ Otra encuesta realizada en 2004, cuyos resultados se presentaron en la ASCRS 2005, mostró una disminución en el número de micobacterias no tuberculosas con sólo dos casos comunicados. El 61% de los casos comunicados en esta encuesta fue causado por estafilococos.¹⁵ En una revisión de la literatura sobre los casos publicados de QI tras la LASIK, de los 100 casos con resultados de cultivo, un 47% había sido causado por micobacterias no tuberculosas y un 19% por estafilococos.¹³ En la serie de 10 casos publicada por Moshirfar, la etiología más frecuente fue también las micobacterias no tuberculosas seguidas de los estafilococos.¹⁶

Los microorganismos encontrados en nuestra serie fueron todos grampositivos (23 casos de los 74 en los que se tomaron muestras; el resto mostró resultado negativo). Las bacterias aisladas fueron: *S. epidermidis* (10 casos), *S. pneumoniae* (8 casos), *S. viridans* (2 casos), *S. pyogenes* (2 casos) y *S. aureus* (un caso). No se detectó caso alguno de infección polimicrobiana ni ocasionada por micobacterias u hongos, pero no se pueden descartar en una situación con una tasa elevada de cultivos negativos. No obstante, la etiología fúngica no parece probable, ya que no se precisó terapia antifúngica en ningún caso. El comienzo de los síntomas fue temprano en todos los casos, con cultivo positivo, excepto en uno de ellos, en el que se produjo una desepitelización durante la cirugía con erosiones recidivantes posteriormente. Todos los casos con cultivo negativo tuvieron una presentación tardía.¹⁷ Garg y col.¹² publicaron recientemente una serie de 17 casos de 15 pacientes. Los microorganismos aislados fueron hongos (4 ojos), *Nocardia asteroides* (5 ojos), micobacterias no tuberculosas (4 ojos), *Acanthamoeba* (2 ojos), *Corynebacterium* (un ojo), *S. epidermidis* (un ojo). *Nocardia*, hongos

y *Acanthamoeba* son causas raras de infecciones tras la LASIK. Un análisis detallado de estos casos revela que las publicaciones sobre estos microorganismos poco comunes proceden de países con clima tropical. También es posible que, como son estudios que proceden de centros de tercer nivel, seleccionen las peores infecciones, es decir, que sólo aquellas que no responden a un tratamiento estándar de amplio espectro tienden a ser derivadas a centros de referencia.¹² La etiología por gérmenes gram-negativos es rara en todas las series.^{11,16,29,30}

Los resultados anteriores muestran que, aunque en algunos estudios^{13,14,16} se ha encontrado que las micobacterias no tuberculosas fueron la causa más frecuente de infecciones tras LASIK, los más recientes han detectado un incremento en las infecciones causadas por estafilococos¹⁵ y bacterias resistentes a la meticilina después de LASIK (Kim TK. Cornea Day. ASCRS Congress, Chicago, 4-9/4/2008). Este cambio puede reflejar la creciente toma de conciencia de la necesidad de realizar la LASIK en condiciones adecuadas de asepsia^{31,32} (que explicaría la disminución de infecciones ocasionadas por micobacterias), convirtiéndose entonces la flora ocular del paciente en la principal fuente de microorganismos causantes de infección, como es habitual en otras infecciones en procedimientos oftalmológicos. El incremento en infecciones ocasionadas por *S. aureus* resistentes a la meticilina (SARM) podría reflejar el incremento en la tasa de portadores de SARM en la comunidad, como se ha documentado recientemente.³³ Una tendencia similar hacia un incremento en el número de infecciones ocasionadas por SARM ha sido puesto de manifiesto por Deramo y col. en las endoftalmitis posoperatorias.³⁴ Y como se expondrá en el apartado de factores de riesgo, los trabajadores sanitarios presentan un mayor riesgo de infección por estafilococos resistentes a la meticilina.³⁵

En nuestro análisis de queratitis infecciosa tras AS se tomaron muestras en 33 casos, 15 de los cuales fueron positivos: *S. epidermidis*, 2 casos; *S. aureus*, 4 casos; *Staphylococcus* spp, (4 casos), *Pseudomonas* spp (un caso), *S. pneumoniae* (2 casos) y 2 casos por *Candida* (uno fue encontrado en la lente de contacto y el otro en la muestra corneal). Wroblewski detectó cuatro casos de infección por *S. aureus*, incluidos dos casos resistentes a la meticilina.¹⁸ De 16 casos de infecciones tras queratectomía refractiva publicados por Leal, todos fueron causados por microorganismos grampositivos, excepto un caso produci-

do por *Penicillium*.²³ En la serie de 13 ojos con infección tras PRK publicada por Donnenfeld,²² todas las bacterias implicadas fueron grampositivas, en su mayoría estafilococos. Estos mismos autores realizaron una revisión de los casos publicados hasta ese momento en la literatura y encontraron como agentes causales: *Mycobacterium chelonae*,⁴ triple etiología fúngica (*Acremonium*, *Penicillium*, *Aureobasidium*), *Scopulariopsis* y *Aspergillus*. De los 10 casos restantes, 4 eran especies de estafilococos, dos eran especies de estreptococos y un caso de *P. aeruginosa*.

Aunque los estudios previos sobre infecciones relacionadas con lentes de contacto han documentado una elevada incidencia de infecciones por *P. aeruginosa*,³⁶ nuestra serie sólo muestra dos casos y una revisión de la literatura, otro caso más²² en un paciente que no recibió antibióticos como profilaxis. Se ha evaluado también la contaminación de lentes de contacto después de tres días en pacientes tratados mediante PRK y en profilaxis con antibióticos tópicos. El 7.4% fue positivo para bacilos grampositivos y sólo en un caso se aisló una bacteria gramnegativa (1.2%).³⁷

Tratamiento

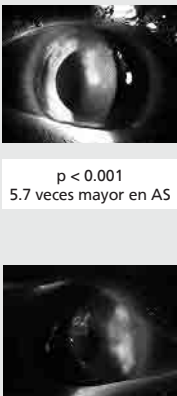
El tratamiento de las infecciones después de LASIK no es sencillo. Los microorganismos atípicos bajo un lentículo suponen un desafío diagnóstico y terapéutico. La localización en la interfaz hace más difícil el acceso para la toma de muestras y no permite la adecuada penetración de los antibióticos. El tratamiento empírico sin toma previa de muestras no está recomendado, ya que algunas de las bacterias implicadas no responden al tratamiento convencional. Por ello se recomienda una actitud terapéutica intensiva con levantamiento inmediato del lentículo, toma de muestra para cultivo y extensiones y lavado de la interfaz con antibióticos (vancomicina fortificada 50 mg/ml para infecciones de comienzo temprano y amikacina fortificada 35 mg/ml para infecciones de comienzo tardío).¹⁵ El tratamiento mediante levantamiento inicial del lentículo se asocia con mejores resultados visuales, menos leucomas residuales y menor número de procedimientos de rehabilitación visual que el tratamiento inicial con antibióticos tópicos.¹³ En nuestra serie, además, 12 de los 20 casos inicialmente sometidos a tratamiento tópico sin irrigación de la interfaz precisaron posteriormente levantamiento del lentículo y lavado con antibióticos.¹⁷

El tratamiento se inicia luego de forma empírica según las pautas descritas a continuación, guiados por los resultados de la tinción de las extensiones, si fue posible realizarlas, o ambos. La modificación del tratamiento se basa en la respuesta clínica y los resultados de los cultivos. El *White Paper* de la ASCRS recomienda distintas combinaciones según la infección sea de comienzo temprano o tardío (Figura 2). Este tratamiento no cubre infecciones por hongos, por lo que el resultado ha de modificarse luego según los resultados de los cultivos.¹⁵ Se recomienda añadir doxiciclina por vía oral (100 mg, dos veces al día), porque inhibe la producción de colagenasas, y suspender los corticoides tópicos.⁴¹

Existen ocasiones en las que, a pesar de un tratamiento adecuado, se requiere la amputación del lentículo. El lentículo, por un lado, no permite la penetración adecuada de los antibióticos y, una vez que se vuelve necrótico, no sólo pierde todas sus cualidades ópticas, sino que sirve de refugio a los microorganismos, lo cual dificulta la eficacia del tratamiento. La amputación del lentículo es frecuente en infecciones después de LASIK,^{13,15} especialmente cuan-

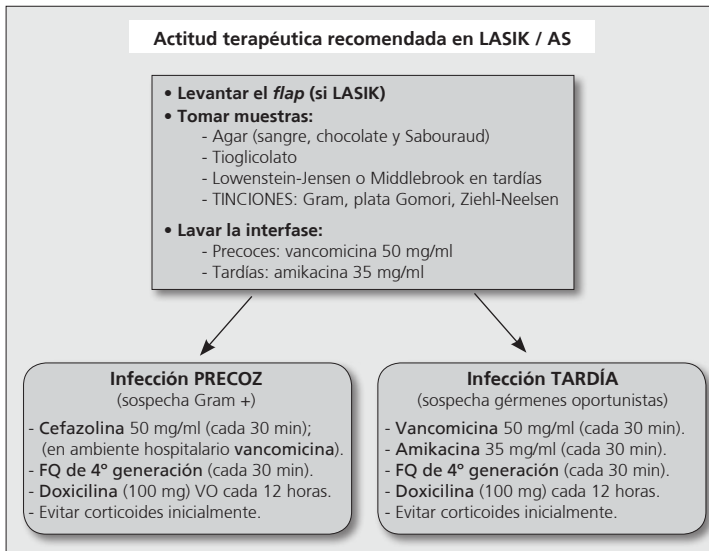
LASIK		
Autor	Incidencia	
Stulting 1999	2 / 1 062	0.18 %
Lin 1999	1 / 1 019	0.09 %
Solomon 2003	1 / 2 919	0.034 %
Donnenfeld 2005	1 / 2 131	0.04 %
Moshirfar 2007	10 / 10 477	0.09 %
Nuestra serie:	100 / 325 084 (1/3 250)	0.031 %

AS		
Autor	Incidencia	
Machatt 1996	1 / 1 000	0.1 %
Leccisotti 2005	2 / 10 452	0.019 %
Wroblewski 2006	5 / 25 337	0.019%
de Oliveira 2006	9 / 4 492	0.2 %
Nuestra serie:	47 / 26 628	0.18 %



p < 0.001
5.7 veces mayor en AS

Figura 1. Incidencia



FQ: fluoroquinolonas; VO: vía oral.

Figura 2. Actitud terapéutica.

do están implicadas bacterias atípicas o agresivas. En la revisión de la literatura de 103 infecciones se amputaron 37 lentículos,¹³ la mayor parte en infecciones causadas por micobacterias o microorganismos agresivos. En la serie de Karp,¹¹ cinco de 15 ojos con infecciones posteriores a la LASIK –todas ellas causadas por micobacterias no tuberculosas– requirieron amputación del lentículo. En las publicaciones de Moshirfar y col., un caso de queratitis causada por *P. aeruginosa*, de un total de 10 ojos con QI, requirió amputación del lentículo,¹⁶ así como un caso de infección por SARM.⁴² En el estudio de Solomon y col.,³⁵ dos lentículos tuvieron que ser amputados en 12 casos de infecciones por SARM y, en nuestro estudio, dos casos requirieron amputación del colgajo. En las situaciones en las que es necesario amputar el colgajo, el tejido corneal escindido debe remitirse para su análisis anatomopatológico con tinciones adecuadas (hematoxilina-eosina, PAS, Ziehl-Neelsen) con el fin de identificar el microorganismo, si no fue posible aislarlo con anterioridad.

Entre un 10%⁴³ y un 14.5%¹³ de las infecciones después de la LASIK requieren tratamiento quirúrgico mediante queratoplastia. Se han descrito tres casos en la literatura que precisaron enucleación, uno en la encuesta de la ASCRS¹⁴ y dos en la serie de Karp y col.,¹¹ provocado uno de ellos por *Acanthamoeba* y el otro por *Fusarium oxysporum*.

En las infecciones de superficie, tras el retiro de la lente de contacto y la toma de muestras para cultivo, se recomienda iniciar tratamiento tópico con una combinación de

antibióticos de amplio espectro, teniendo en cuenta que los microorganismos causales más frecuentes son los grampositivos. Se puede recomendar la misma pauta que la expuesta en el apartado anterior para infecciones de comienzo temprano. Conviene, asimismo, añadir doxicilina por vía oral (100 mg cada 12 horas) para inhibir las colagenasas.

En nuestra serie de QI tras LASIK, ambas maniobras terapéuticas no fueron precisas en ningún caso; sin embargo, en un ojo, con QI tras AS, fue preciso realizar una QPP.

Resultados visuales

La agudeza visual final después del tratamiento de infecciones tras la LASIK varía según las series (Figura 3). Nuestra serie¹⁷ mostró resultados mejores que los publicados previamente.^{11,13,16} Varios factores pueden explicar la diferencia.

En primer lugar, los resultados de Karp y col.,¹¹ Garg y col.¹² y Chang y col.¹³ derivaron del análisis de publicaciones o series de casos referidos a centros de tercer nivel, respectivamente, por lo que puede que se seleccionen los peores casos y los resultados estén sesgados; en segundo lugar, en nuestro estudio no hemos detectado casos de infecciones fúngicas o por micobacterias, que tienen mucho peor pronóstico que las causadas por grampositivos.¹¹⁻¹³ Nuestros resultados también son mejores que los de Moshirfar.¹⁶ Este grupo mostró en sus resultados que sólo un 30% de los ojos alcanzó un 20/40 de agudeza visual y sólo un 20% de los ojos llegaron a 20/20. Otra vez, en esta serie, 4 de 10 casos fueron causados por micobacterias y hubo también dos infecciones polimicrobianas, una producida por micobacterias y otra por *Alternaria*.¹⁶

Los resultados visuales finales de nuestra serie de infecciones en AS son iguales o ligeramente mejores que los publicados por otros autores (Figura 3).

En relación con los resultados visuales, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la agudeza visual final tras las infecciones después de la AS, a pesar de que el tratamiento de las infecciones después de la LASIK es más complejo.

Conclusiones

Las infecciones después de la LASIK son raras, pero luego de la AS son estadísticamente más frecuentes. Los microorganismos implicados con más frecuencia son

grampositivos, probablemente procedentes de la flora de la superficie ocular, pero no se pueden descartar los microorganismos atípicos, por lo que es esencial el diagnóstico microbiológico, sobre todo en los casos de LASIK. Dado que se trata de una complicación con consecuencias visuales potencialmente graves, se recomienda tratamiento tópico de profilaxis en el posoperatorio; las fluoroquinolonas de cuarta generación, especial-

	Karp 2003		Moshirfar 2007		Garg 2010		Nuestra serie	
Agudeza visual lejana corregida	Nº ojos	%	Nº ojos	%	Nº ojos	%	Nº ojos	%
? 20 / 20	5 / 15	33.33	1 / 10	10	0 / 17	0	53 / 100	33
? 20 / 40	11 / 15	73.33	5 / 10	50	4 / 17	23.52	95 / 100	95
< 20 / 40	4 / 15	26.66	5 / 10	50	13 / 7	92.85	7 / 100	7
	Donnenfeld 2003		De Oliveira 2006		Nuestra serie			
Agudeza visual lejana corregida	Nº ojos	%	Nº ojos	%	Nº ojos	%		
? 20 / 20	5 / 13	38.46	7 / 9	77.7	27 / 47	57.4		
? 20 / 40	6 / 13	46.15	2 / 9	22.22	43 / 47	93.6		
< 20 / 40	2 / 13	15.38			4 / 47	8.51		



Figura 3. Resultados visuales.

mente moxifloxacin, son los agentes de elección. La aparición de esta complicación en pacientes asintomáticos subraya la necesidad de un programa adecuado de revisiones posoperatorias.

Se recomienda tratamiento intensivo y temprano de la infección con antibióticos fortificados, tras el levantamiento del lenticulo y el lavado antibiótico de la interfaz en el caso de LASIK. El levantamiento temprano del lenticulo en el caso de LASIK se asocia con una tendencia a

mejores resultados visuales, menor tasa de leucomas y menor número de procedimientos de rehabilitación visual posterior. Con un tratamiento temprano y adecuado se pueden conseguir resultados visuales satisfactorios. Dado que se trata de una complicación con consecuencias visuales potencialmente graves, se recomienda tratamiento tópico de profilaxis en el posoperatorio; las fluoroquinolonas de cuarta generación, especialmente la moxifloxacin, son los agentes de elección.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

LASIK, queratomileusis *in situ* asistida con láser excimer; AS, ablación de superficie; PRK, fotoqueratectomía refractiva; QI, queratitis infecciosa; LASEK, queratomileusis subepitelial asistida por láser; QPP, queratoplastia penetrante; CDVA, agudeza visual lejana corregida; ASCRS, *American Society of Cataract and Refractive Surgery*; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina; FQ, fluoroquinolonas; VO, vía oral.

Cómo citar este artículo

Llovet Osuna F, Ortega Usobiaga J, De Rojas Silva V, Martínez del Pozo M, Caro Villalobos JM, González López F, Baviera Sabater J. Incidencia de la queratitis infecciosa y resultados de 351 712 procedimientos de cirugía refractiva con láser excimer. *Salud i Ciencia* 20(5):477-85, May 2014.

How to cite this article

Llovet Osuna F, Ortega Usobiaga J, De Rojas Silva V, Martínez del Pozo M, Caro Villalobos JM, González López F, Baviera Sabater J. Infectious keratitis incidence and outcomes for 351 712 laser-assisted *in situ* keratomileusis surgical procedures with excimer laser. *Salud i Ciencia* 20(5):477-85, May 2014.

Autoevaluación del artículo

La cirugía refractiva corneal con láser excimer es, en la actualidad, el procedimiento de elección para la corrección de ametropías.

¿Cuál de estas técnicas es la preferida por los cirujanos para la cirugía refractiva corneal?

A, La queratolisis precedida por fármacos locales; B, La enucleación bajo anestesia subtotal; C, La enucleación bajo anestesia total; D, La queratomileusis *in situ* asistida con láser; E, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en www.siic.com/dato/evaluaciones.php/128987

Bibliografía

- Lin RT, Maloney RK. Flap complications associated with lamellar refractive surgery. *Am J Ophthalmol* 127:129-136, 1999.
- Stulting RD, Carr JD, Thomppson KP, Waring GO 3rd, Wiley WM, Walker JG. Complications of laser *in situ* keratomileusis for the correction of myopia. *Ophthalmology* 106:13-20, 1999.
- Randleman J, Woodward M, Lynn M, Stulting RD. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery. *Ophthalmology* 15:37-50, 2008.
- Teus MA, de Benito-Llopis L, García-González M. Comparison of visual results between laser-assisted subepithelial keratectomy and epipolis laser *in situ* keratomileusis to correct myopia and myopic astigmatism. *Am J Ophthalmol* 46:357-362, 2008.
- Hondur A, Bilgihan K, Hasanreisoglu B. A prospective bilateral comparison of epi-LASIK and LASEK for myopia. *J Refract Surg* 24:928-934, 2008.
- Tobaigy FM, Ghanem RC, Sayegh RR, Hallak JA, Azar DT. A control-matched comparison of laser epithelial keratomileusis and laser *in situ* keratomileusis for low to moderate myopia. *Am J Ophthalmol* 142:901-908, 2006.
- Salz JJ, Maguen E, Nesburn AB, Warren C, Macy JI, Hofbauer JD, Papaioannou T, Berlin M. A two-year experience with excimer laser photorefractive keratectomy for myopia. *Ophthalmology* 100:873-882, 1993.
- Seiler T, Wollensak J. Myopic photorefractive keratectomy with the excimer laser. One-year follow-up. *Ophthalmology* 98:1156-1163, 1991.
- Wallau AD, Campos M. One-year outcomes of a bilateral randomised prospective clinical trial comparing PRK with mitomycin C and LASIK. *Br J Ophthalmol* 93:1634-1638, 2009.
- Randleman J, Loft E, Banning C Lynn MJ, Stulting RD. Outcomes of wavefront-optimized surface ablation. *Ophthalmology* 114:983-988, 2007.
- Karp CL, Tuli SS, Yoo SH, Vroman DT, Alfonso EC, Huang AH, Pflugfelder SC, Culbertson WW. Infectious keratitis after LASIK. *Ophthalmology* 110:503-510, 2003.
- Garg P, Chaurasia S, Vaddavalli PK, Muralidhar R, Mittal V, Gopinathan U. Microbial keratitis after LASIK. *J Refract Surg* 26:209-216, 2010.
- Chang MA, Jain S, Azar DT. Infections following laser *in situ* keratomileusis: an integration of the published literature. *Surv Ophthalmol* 49:269-280, 2004.
- Solomon R, Donnenfeld ED, Azar DT, Holland EJ, Palmon FR, Pflugfelder SC, Rubenstein JB. Infectious keratitis after laser *in situ* keratomileusis: results of an ASCRS survey. *J Cataract Refract Surg* 29:2001-2006, 2003.
- Donnenfeld ED, Kim TK, Holland EJ Azar DT, Palmon FR, Rubenstein JB, Daya S, Yoo SH, American Society of Cataract and Refractive Surgery Cornea Clinical Committee. ASCRS White Paper. Management of infectious keratitis following laser *in situ* keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 31:2008-2011, 2005.
- Moshirfar M, Welling JD, Feiz V, Holz H, Clinch TE. Infectious and non-infectious keratitis after laser *in situ* keratomileusis. Occurrence, management and visual outcomes. *J Cataract Refract Surg* 33:474-483, 2007.
- Llovet F, de Rojas V, Interlandi E, Martín C, Cobo-Soriano R, Ortega-Usobiaga J, Baviera J. Infectious keratitis in 204 586 LASIK procedures. *Ophthalmology* 117:232-238, 2010.
- Wroblewski KJ, Pasternak JF, Bower KS, Schallhorn SC, Hubickey WJ, Harrison CE, Torres MF, Barnes SD. Infectious keratitis after photorefractive keratectomy in the United States Army and Navy. *Ophthalmology* 113:520-525, 2006.
- Leccisotti A, Bartolomei A, Greco G, Manetti C. Incidence of bacterial keratitis after photorefractive keratectomy [letter]. *J Refract Surg* 21:95-96, 2005.
- Machatt JJ. Excimer laser refractive surgery: practice and principles. Thorofare, NJ: SLACK Inc.; 1996: 359-400.
- De Oliveira GC, Solari HP, Ciola FB, Lima AL, Campos MS. Corneal infiltrates after excimer laser photorefractive keratectomy and LASIK. *J Refract Surg* 22:159-165, 2006.
- Donnenfeld ED, O'Brien TP, Solomon R, Perry HD, Speaker MG, Wittmann J. Infectious keratitis after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology* 110:743-747, 2003.
- Leal F, Lima ALH, de Freitas D, Campos M. Análise laboratorial das ceratitides infecciosas secundárias à cirurgia refractiva. *Arq Bras Oftalmol* 68:353-356, 2005.
- Jung SW, Kwon YA, Lee MK, Song SW. Epidermophyton fungal keratitis following laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 35:2157-2160, 2009.
- Parthasarathy A, Theng J, Ti SE, Tan DT. Infectious keratitis after laser epithelial keratomileusis. *J Refract Surg* 23:832-835, 2007.
- Maverik KJ, Connors MS. Aureobasidium pullulans fungal keratitis following LASEK. *J Refract Surg* 23:727-729, 2007.
- Lifshitz T, Levy J, Klemperer I, Beer-Sheva I. Bacterial keratitis after laser subepithelial keratectomy. *J Refract Surg* 21:94-96, 2005.

28. Nomi N, Morishige N, Yamada N, Chikama T, Nishida T. Two cases of methicillin-resistant Staphylococcus aureus keratitis after Epi-LASIK. *Jpn J Ophthalmol* 52:440-443, 2008.
29. Sharma N, Sinha R, Singhvi A, Tandon R. Pseudomonas keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 32:519-521, 2006.
30. Muñoz G, Alió JL, Pérez-Santonja JJ, Artola A, Abad JL. Ulcerative keratitis caused by *Serratia marcescens* after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 30:507-512, 2004.
31. LaHaye LC, Rieke H, Farshad F. Cleaner LASIK is possible. *J La State Med Soc* 159:30-36, 2007.
32. Kohnen T. Infections after corneal refractive surgery: can we do better? *J Cataract Refract Surg* 28:569-570, 2002.
33. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus as a public-health threat. *Lancet* 368:874-885, 2006.
34. Deramo VA, Lai JC, Winokur J, Luchs J, Udell JJ. Visual outcome and bacterial sensitivity after methicillin-resistant Staphylococcus aureus-associated acute endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 145:413-417, 2008.
35. Solomon R, Donnenfeld ED, Perry HD, Rubinfeld RS, Ehrenhaus M, Wittmann JR Jr, Solomon KD, Manche EE, Moshirfar M, Matzkin DC, Mozayani RM, Maloney RK. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infectious keratitis following refractive surgery. *Am J Ophthalmol* 143:629-634, 2007.
36. Alfonso E, Mandelbaum S, Fox MJ, Forster RK. Ulcerative keratitis associated with contact lens wear. *Am J Ophthalmol* 101:429-433, 1986.
37. Dantas PE, Nishiwaki-Dantas MC, Ojeda VH, Holzchuh N, Mimica LJ. Microbiological study of disposable soft contact lenses after photorefractive keratectomy. *CLAO J* 26:26-29, 2000.
38. Solomon R, Donnenfeld ED, Holland EJ, Yoo SH, Daya S, Güell JL, Scoper SV, Kim T. Microbial keratitis trends following refractive surgery: results of the ASCRS infectious keratitis and comparisons with prior ASCRS survey of infectious keratitis following keratorefractive procedures. *J Cataract Refract Surg* 37:1343-1350, 2011.
39. Llovet-Osuna F, De Rojas Silva V, Martínez del Pozo, M, Ortega-Usobiaga J. Queratitis infecciosas en 262 191 láser in situ keratomileusis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 85(11):355-359, 2010.
40. De Rojas V, Llovet F, Martínez M, Cobo-Soriano R, Ortega-Usobiaga J, Beltrán J, Baviera J. Infectious keratitis in 18 651 laser surface ablation procedures. *J Cataract Refract Surg* 37:1822-1831, 2011.
41. Mozayan A, Madu A, Channa P. Laser in-situ keratomileusis infection: review and update of current practices. *Curr Opin Ophthalmol* 22:233-237, 2011.
42. Moshirfar M, Mirzaian G, Feiz V, Kang PC. Fourth-generation fluoroquinolone-resistant bacterial keratitis after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 32:515-518, 2006.
43. John T, Velotta E. Nontuberculous (atypical) mycobacterial keratitis after LASIK. Current status and clinical implications. *Cornea* 24:245-255, 2005.

Curriculum Vitae abreviado del autor

Fernando Llovet Osuna. Licenciado en Medicina por la Universidad de Valencia, España, 1980. Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid, España, 2008. Especialista en Oftalmología, 1987. Cirujano de Cirugía Refractiva y Cataratas, Clínica Baviera-Instituto Oftalmológico Europeo, 1994. Director Médico de Clínica Baviera-Instituto Oftalmológico Europeo, Madrid, España, 1998. Miembro de número de la Sociedad Española de Oftalmología (SEO), de la Sociedad Española de Cirugía Ocular Implanto-Refractiva (SECOIR) y del ESCRS (*European Society Cataract and Refractive Surgeons*). Autor/coautor de 14 artículos científicos publicados en revistas científicas.

Análisis molecular por PCR múltiple anidada para virus de la familia herpes en la parálisis facial periférica idiopática

Molecular analysis by multiplex nested PCR for herpes virus family in idiopathic peripheral facial paralysis

Laura Sánchez Chapul

Investigadora en Ciencias Médicas, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México

Norma Angélica Hernández Campos, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México

Gabriela Flores Mondragón, Bióloga, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México

Miguel Del Angel Muñoz, Biólogo, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México

Irma Araceli Carrillo Soto, Médica, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México

José Luis Andrade Cabrera, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México

Saúl Renan León Hernández, Médico, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México

Carlos Jorge Martínez Canseco, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México

Rogelio Paniagua Pérez, Médico, Instituto Nacional de Rehabilitación, México D.F., México

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/137885

Recepción: 15/1/2014 - Aprobación: 28/2/2014
Primera edición, www.siicsalud.com: 29/4/2014

Enviar correspondencia a: Laura Sánchez Chapul, Instituto Nacional de Rehabilitación, 14389, México D.F., México
ichapul@yahoo.com

+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

Introduction: In the National Institute of Rehabilitation, idiopathic peripheral facial palsy occupies one of the top ten places in health care. Its etiology is still unknown; however, the herpes virus family has been determined as possible causative agents. **Objective:** Detecting DNA of HSV-1 and 2, CMV and VZV in patients with idiopathic peripheral facial palsy, and correlate its presence with clinical presentation of the disease. **Methods:** DNA was extracted from leukocyte fraction of 62 samples from patients with idiopathic peripheral facial palsy. DNA amplification was performed by multiplex nested PCR with specific primers for each virus. Determination of IgG and IgM was performed by ELISA. Results: PCR results showed that twenty two (35.5%) patients had a positive PCR for HSV-1, 1 (1.6%) for HSV-2, 1 (1.6%) for VZV, 3 (4.8%) for CMV. The seroprevalence showed that 55 (88.7%) cases had high levels of IgG against HSV-1 and 2, 2 (3.22%) for VZV IgG, and 5 (8.1%) for CMV IgM. Both positive and negative cases for HSV-1 did not establish significant differences in age, gender, laterality, symptoms, degree of facial paralysis and the season in which palsy was presented. **Conclusion:** HSV-1 was the most frequently found virus in our patients, which suggests a trend towards a possible association between the presence of HSV-1 and development of idiopathic peripheral facial palsy.

Key words: HSV-1, HSV-2, CMV, VZV, idiopathic peripheral facial palsy

Resumen

Introducción: En el Instituto Nacional de Rehabilitación, la parálisis facial periférica idiopática (PFPI) ocupa uno de los diez primeros lugares de atención. Su etiología aún es desconocida; sin embargo, se han identificado los virus de la familia herpes (HSV) como posibles agentes causales. **Objetivo:** Detectar el ADN de virus HSV-1 y HSV-2, citomegalovirus (CMV) y varicela zóster (VZV) en pacientes con PFPI y correlacionar su presencia con la presentación clínica de la enfermedad. **Métodos:** Se extrajo el ADN de la fracción leucocitaria de 62 muestras de pacientes con PFPI. La amplificación del ADN viral se realizó por PCR múltiple anidada con oligonucleótidos específicos para cada virus. La determinación de IgG e IgM se realizó por el método de ELISA. **Resultados:** La PCR mostró 22 (35.5%) casos positivos para HSV-1, 1 (1.6%) para HSV-2, 1 (1.6%) para VZV, 3 (4.8%) para CMV. La seroprevalencia mostró que 55 (88.7%) casos presentaron niveles altos de IgG para HSV-1 y 2, 2 (3.22%) para IgG-VZV y 5 (8.1%) para IgM-CMV. Tanto los casos positivos como los negativos para HSV-1 no establecieron diferencias significativas con la edad, sexo, lateralidad, síntomas, grado de parálisis facial y la temporada en la que se presentó la parálisis. **Conclusión:** El virus más frecuente encontrado en nuestros pacientes fue el HSV-1 lo que sugiere una fuerte asociación entre la presencia de HSV-1 y la aparición de PFPI.

Palabras clave: HSV-1, HSV-2, CMV, VZV, parálisis facial periférica idiopática

Introducción

La parálisis facial periférica idiopática (PFPI), es una enfermedad benigna de la porción infratemporal del nervio facial con aparición repentina de la disfunción unilateral del séptimo nervio craneal que resulta en la pérdida de la función contráctil de los músculos encargados de la expresión facial, lo que produce la desviación de la comisura labial hacia el lado no afectado, se caracteriza por presentar el fenómeno de Bell (signo de parálisis facial periférica que se manifiesta por el movimiento ocular hacia arriba y afuera del globo acular, cuando el enfermo intenta cerrar el párpado), ptosis (caída) y aumento de la hen-

didura palpebral; estos hallazgos son más evidentes al realizar gesticulaciones; además también se acompaña de signos y síntomas en la secreción lagrimal, salival y del sentido del gusto, alteraciones que son derivadas del trayecto lesionado del nervio.¹

La PFPI es un padecimiento relativamente frecuente, su incidencia anual a nivel global es de aproximadamente 20 a 30 personas por cada 100 000, la edad pico oscila entre los 15 y los 45 años, y es más frecuente en pacientes diabéticos e hipertensos que en la población normal.¹ Los hombres y las mujeres son afectados por igual, aunque la incidencia es mayor en las embarazadas (45 cada

100 000).^{1,3-5} Este padecimiento se presenta en cualquiera de los lados de la cara y sólo el 1% en ambos lados simultáneamente. Una persona puede presentar PFPI en cualquier momento de su vida, sin embargo se ha documentado que las tasas de incidencia aumentan con la edad.⁵ En la mayoría de los casos, es una enfermedad benigna y la pérdida funcional es temporal y de buen pronóstico; las estadísticas muestran que alrededor del 50% de los pacientes presentan una recuperación satisfactoria; por el contrario, el pronóstico de recuperación es reservado en los individuos que sufren parálisis completa, con una tasa de recuperación más escasa.

Algunos estudios han demostrado que el pronóstico para una recuperación satisfactoria depende de un tratamiento adecuado en las primeras 72 horas de iniciada la enfermedad, y al parecer es independiente de la edad del paciente,^{7,8} sin embargo, es difícil establecer un beneficio estadísticamente significativo debido a la alta tasa de recuperación espontánea en muchos pacientes que no han recibido tratamiento, lo que sugiere que existen otros factores, además del tratamiento, que pueden afectar el pronóstico de la parálisis facial.^{4,9} De hecho, recientemente se ha determinado que en pacientes con lesiones en el sistema nervioso periférico tipo neuropraxia, no es necesaria la rehabilitación, y en los casos con axonotmesis la retroalimentación frente al espejo por sí sola es suficiente para tener una recuperación completa.¹⁰ En un trabajo reciente, estudiamos las características sociodemográficas, estacionales, de lateralidad, sintomáticas y terapéuticas de la parálisis de Bell en pacientes mexicanos con el fin de determinar los factores que influyen en el pronóstico de la enfermedad y que son importantes para alcanzar una recuperación satisfactoria. En ese trabajo encontramos que la edad (pacientes con más de 40 años) y la falta de terapia física fueron los únicos factores pronósticos que influyeron significativamente para una recuperación incompleta.¹¹

Se han planteado diversas teorías que tratan de explicar su etiopatogenia, sin embargo, existe información creciente acerca de que la principal causa de la PFPI es la presencia de virus de la familia herpes, como el herpes simple tipo 1 y tipo 2 (HSV-1 y HSV-2), varicela zóster (VZV), citomegalovirus (CMV), y Epstein-Barr (EBV).¹³⁻¹⁷ El HSV-1, el HSV-2 y el VZV son virus neurotrópicos, es decir que su ADN permanece de por vida en los ganglios sensoriales periféricos del hospedero, lo cual favorece la permanencia de infecciones latentes en el sistema nervioso periférico.¹⁸ La explicación fisiopatológica más aceptada sostiene que una variedad de estímulos como la luz ultravioleta, la fiebre, el estrés, la inmunosupresión y otras infecciones pueden inducir la reactivación viral; sin embargo, el mecanismo que rige la transición de la latencia a la reactivación no está claro.¹⁹ Se piensa que las células T tienen un papel crucial en la interacción entre el sistema inmunitario y la infección latente por HSV-1.²⁰ Se han observado concentraciones elevadas de interleuquina 6 (IL-6), IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en pacientes con parálisis facial, sin embargo, estos niveles no se han podido correlacionar con un pronóstico de recuperación.²¹

Después de la reactivación, el virus herpes inicia un ciclo vicioso de edema, inflamación e isquemia compresiva que involucra al VII nervio dentro de su canal óseo, produciéndose primero una neuropraxia reversible, seguida de una alteración entre el soma y el axón que puede resultar en una degeneración walleriana.^{22,23}

El ADN de HSV-1, VZV, CMV y EBV se ha identificado por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el líquido endoneural del nervio facial, en el músculo inervado

por el nervio facial durante la fase aguda de la parálisis y en los ganglios trigémino y geniculado.^{16,24-26} Esta técnica es una herramienta de identificación específica, rápida, sensible y útil para la detección de cantidades pequeñas de ADN de agentes virales; también existen otros tipos de PCR que permiten la identificación simultánea de dichos agentes de una manera más eficiente y más barata, como la PCR múltiple anidada; sin embargo, la desventaja de esta metodología es que no distingue entre el genoma viral en estado latente y el que está en estado de reactivación.²⁷

Material y métodos

Pacientes

Éste es un estudio transversal con recolección de datos prolectiva en donde se incluyeron 62 pacientes con PFPI. Cada caso se caracterizó por la época del año en que inició la parálisis facial, la cual se clasificó como fría (noviembre a febrero), cálida (marzo a mayo) y lluviosa (junio a octubre). Los pacientes fueron examinados por un otorrinolaringólogo. El grado de parálisis fue evaluado de acuerdo con la escala funcional de House-Brackmann (HB), en la cual se mide la asimetría facial en estado de reposo, movimiento y hemiespasmos.²⁸ Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes y los sujetos de control. Este protocolo fue revisado y aprobado por el comité científico y por el comité de ética del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Muestras de sangre

Se tomaron 5 ml de sangre de pacientes y de sujetos sanos. El ADN se aisló de la fracción leucocitaria empleando un equipo comercial (Qiagen, Valencia, EE.UU.) de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Se separó el suero y se guardó a -20°C hasta su uso para la determinación de los niveles de anticuerpos IgG e IgM antivirales.

ADNA viral

Se utilizó como control positivo el ADN de las cepas ATCC: HSV-1 cepa KOS, HSV-2 cepa G, VZV cepa OKA y CMV cepa AD169.

Estudios serológicos

La determinación de los niveles de IgG contra VZV, HSV-1 y 2 e IgM contra CMV en suero se realizó utilizando un kit de ELISA de acuerdo con las especificaciones del fabricante (DRG International, Mountainside, EE.UU.). La lectura de las placas se realizó en un espectrofotómetro Biotek ELx800.

Condiciones de amplificación de PCR

Los oligonucleótidos utilizados en la amplificación de primera y segunda ronda y sus genes diana, así como las condiciones de amplificación se describen en la literatura.²⁷ En breve, para la primera ronda de PCR, se agregaron 2 μ l de ADN a 50 μ l de la mezcla de reacción que contiene oligonucleótidos de la primera ronda (500 nM) (Invitrogen), 2 mM MgCl₂ (Applied Biosystems, Foster City, EE.UU.), 2 mM dNTP's (Applied Biosystems, Foster City, EE.UU.) y 0.2 U de Taq polimerasa (Applied Biosystems, Foster City, EE.UU.). Las condiciones de amplificación fueron las siguientes: 94°C durante 3 min, seguido por 35 ciclos de 94°C por 20 s, 60°C por 20 s y 72°C por 30 s, con una extensión final de 72°C durante 3 min. Para la segunda ronda de PCR, se añadieron 2 μ l del producto de amplificación de la primera ronda de PCR, a 40 μ l de la mezcla de reacción anteriormente mencionada, pero con-

Tabla 1. Identificación del ADN viral en sangre de pacientes con PFPI y características clínicas de la población.

Nº	Sexo	Edad	Lado	Escala HB	Parálisis facial familiar	Época	Síntomas				PCR			
							Disgeusia	Fonofobia	Hiperlagrimeo	Dolor RA	HSV-1	HSV-2	VZV	CMV
1	F	2	Izquierdo	IV	-	C	-	-	-	-	+	-	-	-
2	F	13	Izquierdo	IV	+	R	-	+	+	+	-	-	-	-
3	F	15	Izquierdo	II	+	W	+	-	+	+	-	-	-	-
4	F	16	Izquierdo	I	+	W	+	+	+	+	-	-	-	-
5	F	18	Derecho	IV	-	C	-	+	+	+	+	-	-	-
6	F	19	Izquierdo	I	+	C	+	-	+	-	+	-	-	-
7	F	23	Derecho	III	+	R	+	+	+	+	+	-	-	-
8	F	29	Derecho	IV	-	C	-	+	+	+	-	-	-	-
9	F	29	Derecho	IV	-	R	-	+	+	+	-	-	-	-
10	F	33	Derecho	III rec	+	W	+	+	+	+	+	-	-	-
11	F	37	Derecho	V	-	R	-	-	-	-	+	-	-	-
12	F	38	Derecho	IV	+	R	+	-	+	-	-	-	-	-
13	F	42	Izquierdo	I	+	R	+	-	+	-	+	-	-	-
14	F	42	Derecho	III rec	-	R	+	+	-	+	-	+	-	-
15	F	45	Izquierdo	V	+	W	+	+	+	+	+	-	-	-
16	F	46	Izquierdo	V rec	+	C	+	+	+	+	-	-	-	-
17	F	47	Izquierdo	III	+	R	+	+	+	+	-	-	-	+
18	F	48	Izquierdo	II rec	+	W	+	+	+	-	+	-	-	-
19	F	48	Izquierdo	II rec	+	R	+	+	+	+	-	-	+	-
20	F	51	Izquierdo	II rec	-	R	+	-	+	-	+	-	-	-
21	F	51	Derecho	I rec	+	C	+	-	+	+	-	-	-	-
22	F	51	Izquierdo	I	+	C	-	-	-	+	-	-	-	-
23	F	52	Izquierdo	IV	-	W	+	-	+	-	-	-	-	-
24	F	53	Derecho	IV rec	-	C	+	+	-	+	-	-	-	-
25	F	54	Derecho	I	+	F	+	+	+	+	-	-	-	-
26	F	54	Derecho	I rec	-	LL	+	+	+	-	-	-	-	-
27	F	54	Derecho	IV	-	F	-	-	+	+	+	-	-	-
28	F	55	Izquierdo	I	+	F	+	-	-	-	+	-	-	-
29	F	56	Izquierdo	III	+	F	+	+	+	+	-	-	-	-
30	F	56	Izquierdo	III	+	F	-	-	+	+	+	-	-	-
31	F	57	Izquierdo	I	+	C	+	+	+	+	-	-	-	-
32	F	61	Derecho	IV	+	C	-	-	+	+	-	-	-	-
33	F	63	Izquierdo	IV	-	F	-	-	+	-	-	-	-	-
34	F	66	Izquierdo	II	+	F	+	+	+	+	-	-	-	-
35	F	70	Izquierdo	IV	-	LL	+	+	+	+	-	-	-	-
36	F	73	Izquierdo	IV	-	C	+	+	+	+	+	-	-	-
37	F	78	Derecho	IV	-	LL	+	+	+	+	+	-	-	-
38	F	8	Derecho	II	+	F	+	+	-	-	-	-	-	-
39	M	17	Derecho	III rec	+	LL	+	+	+	+	-	-	-	+
40	M	21	Derecho	II	+	LL	+	-	+	-	+	-	-	-
41	M	27	Derecho	IV rec	+	LL	-	-	-	+	-	-	-	-
42	M	31	Izquierdo	I	+	C	-	-	-	-	-	-	-	-
43	M	32	Izquierdo	IV	+	LL	+	-	+	+	-	-	-	-
44	M	32	Derecho	II	-	C	-	-	-	-	-	-	-	-
45	M	33	Derecho	III	+	F	+	+	+	+	+	-	-	-
46	M	34	Izquierdo	III	+	LL	-	-	+	+	-	-	-	-
47	M	34	Derecho	IV	-	LL	+	+	-	-	+	-	-	-
48	M	37	Derecho	IV rec	+	C	+	+	-	+	-	-	-	-
49	M	37	Derecho	IV rec	+	F	+	-	-	+	+	-	-	-
50	M	43	Izquierdo	II rec	+	LL	+	+	+	+	+	-	-	-
51	M	43	Izquierdo	IV	+	LL	-	-	+	-	-	-	-	-
52	M	45	Izquierdo	III	-	F	+	+	+	+	-	-	-	-
53	M	45	Izquierdo	III	-	F	+	+	+	+	-	-	-	-
54	M	46	Izquierdo	II	-	F	+	+	+	+	-	-	-	-
55	M	47	Derecho	IV rec	+	F	+	-	+	+	+	-	-	-
56	M	48	Izquierdo	IV rec	-	C	-	-	-	+	-	-	-	-
57	M	55	Izquierdo	III	+	F	-	+	+	-	+	-	-	-
58	M	56	Derecho	IV rec	+	C	-	+	+	-	-	-	-	-
59	M	58	Derecho	III	-	C	-	-	+	+	-	-	-	+
60	M	61	Izquierdo	IV rec	-	C	-	-	+	+	-	-	-	-
61	M	73	Derecho	III	-	C	-	+	+	-	-	-	-	-
62	M	74	Derecho	V	+	F	-	-	-	-	-	-	-	-
59	M	58	Derecho	III	-	C	-	-	+	+	-	-	-	+
60	M	61	Izquierdo	IV rec	-	C	-	-	+	+	-	-	-	-
61	M	73	Derecho	III	-	C	-	+	+	-	-	-	-	-
62	M	74	Derecho	V	+	F	-	-	-	-	-	-	-	-

F: fría; C: cálida; LL: lluviosa; rec: recidivante; RA: retroauricular.

teniendo los oligonucleótidos de la segunda ronda (Invitrogen). Las condiciones de amplificación fueron las mismas que para la primera ronda de PCR, pero sólo se realizaron 25 ciclos. Los productos de amplificación se visualizaron en un gel de agarosa al 2% en TAE 1X (tris-acetato de sodio 40 mM, pH 7.6, y 1 mM EDTA) el cual se corrió a 100 V du-

rante 15 min. Los marcadores de peso molecular (Axygen) fueron incluidos en cada gel. Los geles se tiñeron con bromuro de etidio (Sigma Chemicals, Steinheim, Alemania) y fueron analizados en un fotodocumentador Gel Doc 2000 (Bio-Rad, Hercules, EE.UU.). En cada serie fueron incluidos controles positivos y negativos.

Tabla 2. Anticuerpos antivirales en suero de pacientes con PFPI.

Anticuerpos antivirales	N° casos positivos (%)	N° casos negativos (%)	PCR
Anti-HSV-1 y anti-HSV-2 IgG	55 (88.7)	7 (11.3)	22
Anti-VZV IgG	2 (3.22%)	60 (96.78)	1
Anti-CMV IgM	5 (8.1%)	57 (91.9)	3

Análisis de datos

El análisis estadístico se realizó mediante SPSS versión 17.0 para Windows XP. Se emplearon las pruebas de *chi* al cuadrado y de la *t* de Student para calcular la significación de la asociación entre las variables.

Resultados

De 62 muestras de sangre examinadas, 38 (61%) correspondían a mujeres y 24 (39%) a hombres; 29 (46.7%) presentaron parálisis del lado derecho y 33 (53.2%) del lado izquierdo de la cara. En cuanto a los resultados de la PCR múltiple anidada, 22 casos (35.5%) fueron positivos para HSV-1, uno (1.6%) para HSV-2, uno (1.6%) para VZV y tres (4.8%) para CMV. La edad varió entre 2 y 78 años, con una edad promedio de 43.2 (DE 17 años) (Tabla 1). No se encontró asociación entre la edad y la presencia del HSV ($p = 0.24$). De todos los casos, 37 (60%) presentaron el antecedente de parálisis facial familiar. La tasa de incidencia de casos positivos para el HSV durante los meses fríos (38.7%) fue mayor que en la época de lluvias (33.9%) y en la época más cálida (27.4%). No se encontró asociación significativa entre la estación y la presencia del HSV ($p = 0.46$).

En cuanto a los síntomas concomitantes, el 63% de los pacientes presentó disgeusia, el 55% algiacusia, el 66% dolor posauricular, y el 66% hiperlagrimeo. No se encontró asociación significativa entre los síntomas y la presencia de los virus herpes ($p = 0.18$, $p = 0.38$, $p = 0.12$ y $p = 0.55$, respectivamente). En cuanto al lado afectado, el 53% ($n = 33$) de los pacientes presentaron parálisis facial izquierda (primaria y recurrente) y el 47% ($n = 59$) tenía parálisis facial derecha (primaria y recurrente), y no hubo asociación entre el lado de la parálisis y la presencia de virus ($p = 0.45$). De los 62 pacientes, el 6.5% ($n = 4$) presentó grado V según la escala de HB; el 38.7% ($n = 24$) grado IV; el 22.6% ($n = 14$) presentó grado III, el 17.7% ($n = 11$) tenía grado II, y el 14.5%, ($n = 9$) grado I. No se encontró asociación entre el grado de parálisis facial y la presencia de los virus ($p = 0.63$) (Tabla 1). La seroprevalencia de HSV-1 y HSV-2, VZV y CMV en nuestra población se muestra en la Tabla 2.

Discusión

La PFPI es un problema de salud pública relativamente frecuente y de impacto psicosocial importante, y debido al desconocimiento de su causa, existe cierta incapacidad para su prevención. Su etiología es aún controvertida, sin embargo, estudios recientes muestran que los virus de la familia herpes tienen un papel importante en su etiopatogenia. Estos virus tienen la habilidad de establecer infecciones latentes en sus hospederos y causar enfermedad de manera recurrente por reactivación desde los ganglios geniculados, donde residen de por vida. Estudios previos han documentado por PCR la presencia

del HSV-1 en el 18% al 50% de los casos de PFPI en adultos.^{13,29} Los resultados moleculares de nuestro estudio muestran una tendencia hacia una posible relación entre la infección por los HSV y la PFPI, ya que el virus más frecuente identificado en nuestros pacientes fue el HSV-1, presente en el 35.5% de los casos.

Estudios serológicos indican que los pacientes que presentan un resultado positivo para HSV-1 por PCR, muestran de manera simultánea niveles altos de IgG contra HSV-1, dato que concuerda con una reactivación viral.³⁰ En nuestros casos, no todos los pacientes presentaron un resultado concordante entre lo encontrado por PCR y la serología, sólo 22 casos tuvieron reactivación viral, por lo que es posible que el agente viral no sea el único factor determinante para la presentación clínica de la parálisis, como se ha propuesto. Durante el evento de parálisis, el nervio puede todavía estar dañado por el edema, la inflamación, la presión dentro del canal óseo y por la isquemia debida a congestión vascular, o incluso por una infección viral activa.²⁹ Más aun, la reactivación viral puede inducir una respuesta inmunitaria en el nervio facial que provoca una parálisis facial tardía.³¹ Por otro lado, el síndrome de Ramsay-Hunt, que es causado por la reactivación del VZV, se caracteriza por la presencia de lesiones vesiculares alrededor de la oreja, parálisis facial periférica y síntomas que involucran el octavo nervio craneal. Este síndrome es muy grave y es difícil que los pacientes que lo presentan alcancen una recuperación completa.^{32,33}

Se ha informado que el VZV es uno de los agentes etiológicos más importantes en la PFPI,³⁴ sin embargo, en nuestra serie de casos sólo dos pacientes presentaron anticuerpos IgG contra VZV, aunque sólo en uno se corroboró la presencia del ADN viral por PCR múltiple, por lo que estaríamos hablando de dos casos de reactivación viral atribuida a VZV y no a una primoinfección por dicho virus.

Es importante resaltar también que, en nuestro estudio, el mayor número de casos positivos se registraron durante la temporada de frío, seguida por la temporada de lluvias. Al respecto, sabemos que la incidencia de la parálisis facial varía ampliamente en diferentes partes del mundo, lo que podría reflejar los cambios en el inicio de la enfermedad a lo largo de los años y en diversas áreas geográficas. Por lo anterior, se ha sugerido que los cambios en la temperatura, la radiación ultravioleta y la exposición al aire frío, seco o húmedo durante el invierno y el verano, así como las coinfecciones de las vías respiratorias superiores pueden ejercer un efecto traumático en las membranas de la mucosa nasofaríngea, lo que podría inducir la reactivación de infecciones debidas a herpes.³⁵

Conclusión

Los hallazgos de nuestro estudio por PCR múltiple anidada muestran que el ADN de los virus herpes se puede detectar en la sangre de un número significativo de pacientes con PFPI, y aunque nuestros datos actuales no son suficientes como para indicar o reafirmar el papel de estos virus en la etiopatogenia de la PFPI, y que los casos positivos y negativos de HSV-1 no establecieron diferencias significativas con la edad, sexo, lateralidad, síntomas, grado de parálisis facial y la temporada en la que se presentó la parálisis, aun así podemos sugerir una tendencia hacia una posible asociación entre la presencia de HSV-1, su reactivación y la aparición de PFPI.

Lista de abreviaturas y siglas

PFPI, parálisis facial periférica idiopática, ADN, ácido desoxirribonucleico; HSV-1, virus herpes simple tipo 1; HSV-2, virus herpes simple tipo 2; VZV, virus varicela zóster; CMV, citomegalovirus; EBV, virus Epstein-Barr; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; HB, House-Brackmann

Cómo citar este artículo

Sánchez Chapul L, Hernández Campos NA, Flores Mondragón G, Del Angel Muñoz M, Carrillo Soto IA, Andrade Cabrera JL, León Hernández SR, Martínez Canseco CJ, Paniagua Pérez R. Análisis molecular por PCR múltiple anidada para virus de la familia herpes en la parálisis facial periférica idiopática. *Salud i Ciencia* 20(5):486-90, May 2014.

How to cite this article

Sánchez Chapul L, Hernández Campos NA, Flores Mondragón G, Del Angel Muñoz M, Carrillo Soto IA, Andrade Cabrera JL, León Hernández SR, Martínez Canseco CJ, Paniagua Pérez R. Molecular analysis by multiplex nested PCR for herpes virus family in idiopathic peripheral facial paralysis. *Salud i Ciencia* 20(5):486-90, May 2014.

Autoevaluación del artículo

La principal causa de la parálisis facial periférica idiopática son los virus de la familia herpes (HSV-1 y HSV-2), citomegalovirus y varicela zóster, y aunque no se encontró correlación entre su presencia y algunas características clínicas de la enfermedad, así como la época del año en que se presentó, se sugiere una tendencia hacia una posible asociación entre ellos y la aparición de parálisis facial periférica idiopática.

¿La sola presencia de los virus herpes en la parálisis facial periférica idiopática es suficiente para la presentación clínica de la enfermedad, independientemente de la edad, el sexo, la lateralidad, los síntomas, el grado de parálisis y la época del año?

A, No; B, Sí; C, Es indistinto; D, Es necesaria la coinfección con otros patógenos; E, Sólo depende de los cambios bruscos de temperatura.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/137885

Bibliografía

- Holland NJ, Weiner GM. Recent developments in Bell's palsy. *Br Med J* 329:553-557, 2004.
- Gillman GS, Schaitkin BM, May M, Klein SR. Bell's palsy in pregnancy: a study of recovery outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 126:26-30, 2002.
- Morales DR, Donnan PT, Daly F, Van Staa T, Sullivan FM. Impact of clinical trial findings on Bell's palsy management in general practice in the UK 2001-2012: interrupted time series regression analysis. *BMJ Open* 16(3):7, 2013. doi:10.1136/bmjopen-2013-003121.
- Peitersen E. Bell's palsy: The spontaneous course of 2500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl* 549:4-30, 2002.
- Jackson CG, Von Doersten PG. The facial nerve: Current trends in diagnosis, treatment and rehabilitation. *Med Clin North Am* 83:179-95, 1999.
- Morgan M, Nathwani D. Facial palsy and infection: The unfolding story. *Clin Infect Dis* 14:263-271, 1992.
- Hato N, Matsumoto S, Kasaki H, Wakisaka H, Honda N, Gyo K, Murakami S, Yanagihara N. Efficacy of early treatment of Bell's palsy with oral acyclovir and prednisolone. *Otol Neurotol* 24:948-951, 2003.
- Lee HY, Byun JY, Park MS, Yeo SG. Effect of aging on the prognosis of Bell's palsy. *Otol Neurotol* 34:766-70, 2013.
- Tiemstra JF, Khatkhate N. Bell's palsy: Diagnosis and management. *Am Fam Phys* 76:997-1002, 2007.
- Dalla Toffola E, Tinelli C, Lozza A, Bejor M, Pavese C, Degli Agosti I y cols. Choosing the best rehabilitation treatment for Bell's palsy. *Eur J Phys Rehabil Med* 48:635-42, 2012.
- Sánchez Chapul L, Reyes Cadena S, Andrade Cabrera JL, Carrillo Soto A, León Hernández SR, Paniagua Pérez R, y col. Bells palsy: a prospective, longitudinal, descriptive and observational analysis of prognosis factors for recovery in mexican patients. *Rev Invest Clin* 63:361-369, 2011.
- Furuta Y, Fukuda S, Chida E, Takasu T, Ohtani F, Inuyama Y, y cols. Reactivation of herpes simplex virus type 1 in patients with Bell's palsy. *J Med Virol* 54:162-166, 1998.
- Linder T, Bossart W, Bodmer D. Bell's palsy and Herpes simplex virus: Fact or mystery? *Otolaryngol and Neurology* 26:109-113, 2005.
- Morrow MJ. Bell's palsy and Herpes Zoster oticus. *Curr Treat Options Neurol* 2:407-416, 2000.
- Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Doi T, Hato N, Yanagihara N. Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneural fluid and muscle. *Ann Intern Med* 124:27-30, 1996.
- Diaz GA, Rakita RM, Koelle DM. A case of Ramsay Hunt-like syndrome caused by Herpes simplex virus type 2. *Clin Infect Dis* 40:1545-1547, 2005.
- Steiner I. Human herpes viruses latent infection in the nervous system. *Immunol Rev* 152:157-73, 1996.
- Axelsson S, Lindberg S, Stjernquist-Desatnik A. Outcome of treatment with valacyclovir and prednisone in patients with Bell's palsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112:197-201, 2003.
- Simmons A, Tschärke D, Speck P. The role of immune mechanisms in control of herpes simplex virus infection of the peripheral nervous system. *Curr Top Microbiol Immunol* 179:31-565, 1992.
- Yilmaz M, Tarakcioglu M, Bayazit N, Bayazit YA, Namiduru M, Kanlikama M. Serum cytokine levels in Bell's palsy. *J. Neurol Sci* 197:69-72, 2002.
- Holland NJ, Weiner GM. Recent developments in Bell's palsy. *Br Med J* 329:553-557, 2004.
- De Ru JA, Van Benthem PP, Hordijk GJ. Arguments favouring the pharmacotherapy of Bell's palsy. *Ned Tijdschr Geneesk* 149:1454, 2005.
- Furuta Y, Takasu T, Sato KC, Fukuda S, Inuyama Y, Nagashima K. Latent herpes simplex virus type 1 in human geniculate ganglia. *Acta Neuropathol* 84:39-44, 1991.
- Takasu T, Furuta Y, Sato KC, Fukuda S, Inuyama Y, Nagashima K. Detection of latent herpes simplex virus DNA and RNA in human geniculate ganglia by the polymerase chain reaction. *Acta Otolaryngol* 112:1004-11, 1992.
- Burgess RC, Michaels L, Bale JF Jr, Smith RJ. Polymerase chain reaction amplification of herpes simplex viral DNA from the geniculate ganglion of a patient with Bell's palsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 103:775-9, 1994.
- Druce J, Catton M, Chibo D, Minerds K, Tyssen D, Kosteci R, et al. Utility of a multiplex PCR assay for detecting herpesvirus DNA in clinical samples. *J Clin Microbiol* 40:1728-1732, 2002.
- House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 93:146-147, 1985.
- Abiko Y, Ikeda M, Hondo R. Secretion and dynamics of herpes simplex virus in tears and saliva of patients with Bell's palsy. *Otol Neurotol* 23:779-783, 2002.
- Furuta Y, Ohtani F, Chida E, Mesuda Y, Fukuda S, Inuyama Y. Herpes simplex virus type 1 reactivation and antiviral therapy in patients with acute peripheral facial palsy. *Auris Nasus Larynx* 28(Suppl):S13-S17, 2001.
- Murakami S, Hato N, Mizobuchi M, Doi T, Yanagihara N. Role of herpes simplex virus infection in the pathogenesis of facial paralysis in mice. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105:49-53, 1996.
- Mori T, Nagai K, Asanuma H. Reactivation of varicella-zoster virus in facial palsy associated with infectious mononucleosis. *Pediatr Infect Dis* 21:709-710, 2002.
- Furuta Y, Ohtani F, Mesuda Y, Fukuda S, Inuyama Y. Early diagnosis of zoster sine herpette and antiviral therapy for the treatment of facial palsy. *Neurology* 55:708-710, 2000.
- Furuta Y, Ohtani F, Kawabata H, Fukuda S, Bergström T. High prevalence of varicella-zoster virus reactivation in herpes simplex virus-seronegative patients with acute peripheral facial palsy. *Clin Infect Dis* 30:529-533, 2000.
- Campbell KE, Brundage JF. Effects of climate, latitude, and season on the incidence of Bell's palsy in the US armed forces, October 1997 to September 1999. *Am J Epidemiol* 156:32-39, 2002.

Curriculum Vitae abreviado de la autora

Laura Sánchez Chapul. Química Farmacobióloga, BUAP; Maestra en Microbiología Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional; Doctora en Ciencias Químico-biológicas, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional; Posdoctorado en Ciencias Médicas y de la Salud de la UNAM, 2009. Estancia realizada en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía; experiencia docente en programas de especialidad y pregrado de la Universidad Nacional Autónoma de México y de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional; Profesor titular de la materia Técnicas de la Enseñanza, Escuela Superior de Rehabilitación, del Instituto Nacional de Rehabilitación, 2008; Profesora invitada en el curso de Genética Molecular, como parte del posgrado en Ciencias Médicas, odontológicas y de la Salud (Bioquímica Clínica), 2011. Ha publicado 11 artículos originales de investigación aparecidos en extenso en revistas de alto prestigio internacional con arbitraje estricto, dos capítulos de libro de investigación original en extenso en libros especializados, publicados por una casa editorial reconocida, un libro publicado por casa editorial reconocida.

Estudio preliminar de casos y controles de la morfología axial L4-L5 en la hernia de disco

Preliminary case-control study of axial L4-L5 morphology in disc herniation

José Aso Escario
PhD, Servicio de Neurocirugía, Hospital MAZ, Zaragoza, España

José Vicente Martínez Quiñones, PhD, Servicio de Neurocirugía, Hospital MAZ, Zaragoza, España

Alberto Aso Vizán, MD, Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

Laura González García, PhD, Servicio de Neurocirugía, Hospital Carlos Haya, España

Fabián Consolini, MD, Servicio de Neurocirugía, Hospital MAZ, Zaragoza, España

Ricardo Arregui Calvo, PhD, Servicio de Neurocirugía, Hospital MAZ, Zaragoza, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/138114

Recepción: 25/1/2014 - Aprobación: 3/3/2014
Primera edición, www.siicsalud.com: 30/4/2014

Enviar correspondencia a: José Aso Escario,
Hospital MAZ, Avenida de la Academia General
Militar 74, 5015, Zaragoza, España
jaso@maz.es

➤ Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias
profesionales de los autores.

Abstract

One of the questions about disc herniation is the role of genetic and developmental factors in its origin. Provided that shape is a genomic expression, the study of spinal morphology could clarify the importance of these factors. Modern procedures of shape analysis can be helpful in investigating their respective role. In the present work, geometric morphometrics techniques are used to analyze the axial shape of L4-L5 segment in a sample of patients (87 controls vs. 69 herniated cases). Observed shape changes consisted of a shrinking-widening coronal variability, arising from the midst of the canal. Some shape differences between herniated and non-herniated samples were found, involving zygoapophyseal orientation, laminae shape, and canal morphology. The results supported a genetic origin of observed shape changes. Significant changes were identified between males and females. Nevertheless, the main factor in discriminating herniated and non-herniated cases was disc size, which covaried strongly with body weight. Our findings contribute to a better knowledge of morphological variability of L4-L5 segment, and to understand the role of spinal shape in disc herniation as an expression of genetics, along with other acquired variables. Geometric Morphometry offers a new and promising way to study spine morphology and should be more widely used.

Key words: Procrustes superimposition, geometric morphometrics, disc herniation, shape analysis, principal component analysis

Resumen

Una de las cuestiones discutidas es el papel de los factores genéticos y adquiridos en la etiología de la hernia de disco. Como expresión genómica, el estudio de la morfología podría clarificar dicho papel. Las recientes técnicas de morfometría geométrica (análisis Procrustes generalizado y estudio de componentes principales, entre otras) permiten analizar la forma desde un enfoque no euclidiano, brindando una nueva vía de investigación que puede ser aplicada en el raquis. En el presente trabajo empleamos técnicas de morfometría geométrica para analizar la forma axial L4-L5 en pacientes con hernia de disco ($n = 69$) y controles sanos ($n = 87$). Se observó una variabilidad de forma a modo de expansión-contracción coronal, a partir del centro del canal medular. Se hallaron diferencias morfológicas entre los controles y las hernias: potenciales factores de riesgo que afectaron principalmente a las láminas y la orientación interapofisaria, condicionando cambios en la morfología del canal. Los resultados apoyan un origen genético de la variabilidad morfológica, con un importante dimorfismo sexual. No obstante, el cambio más relevante para la discriminación la presencia y la ausencia de hernia fue el tamaño del disco, que varió significativamente con el peso. Nuestros hallazgos contribuyen a mejorar el conocimiento morfológico espinal, y a entender el papel de la forma en la hernia de disco, como expresión de la genética, frente a otros factores etiológicos adquiridos. Las técnicas de morfometría geométrica ofrecen una prometedora vía para la investigación de la columna, recomendándose un mayor uso dada la escasez de publicaciones al respecto.

Palabras clave: superposición Procrustes, morfometría geométrica, hernia de disco, análisis de forma, análisis de componentes principales

Introducción

Rohlf definió la forma como la información geométrica que permanece en un objeto cuando se han extraído o normalizado la magnificación, la traslación y la rotación.¹ Hasta hace poco, en Biología, para estudiar morfológicamente un espécimen sólo podían medirse distancias, ángulos e índices, y compararlos con valores de referencia. La morfometría geométrica ofrece una nueva manera de estudiar la morfología prescindiendo de las medidas euclidianas.² Este método se basa en describir la forma como un número finito de puntos a lo largo del límite de un objeto. Estos puntos (*landmarks*) caracterizan el espécimen, y su conjunto se denomina configuración.

El problema de la comparación de formas ha sido resuelto recientemente por técnicas como el análisis Pro-

crustes generalizado (APG).³ Mediante éste, las configuraciones son superpuestas y comparadas después de extraer magnificación, rotación y traslación. El método es similar al ajuste por cuadrados mínimos de la regresión estadística. Como resultado, obtenemos una imagen promedio (consenso) que representa la media de las formas analizadas. Esta imagen tiene un centroide, y sus coordenadas se denominan coordenadas Procrustes. El tamaño del centroide (la raíz cuadrada de los residuos de cada caso respecto de las coordenadas del consenso) informa acerca del tamaño de los especímenes. La variación de los residuos de las coordenadas de cada forma respecto del consenso puede analizarse mediante estadística multivariada. Ello permite conocer en qué modo cada forma se aparta del consenso, y estudiar las

relaciones entre dichas modificaciones y otros parámetros biológicos o clínicos (sexo, edad, peso, hernia de disco, etcétera). Así, la forma se incorpora como una variable más al estudio de los parámetros clínicos.

Aquí aplicaremos estas técnicas para encontrar el consenso del segmento L4-L5 axial e investigar si las variaciones de la morfología respecto de éste pueden discriminar entre pacientes con hernia de disco y sin hernia de disco. Estudiaremos también el papel que otros parámetros (sexo, peso y edad) desempeñan en la morfología del segmento espinal.

Las técnicas de morfometría geométrica apenas han sido usadas en raquis, ya que son recientes y complejas. Con nuestro estudio pretendemos darlas a conocer y enfatizar su utilidad para estudiar la columna, tanto normal como patológica.

Material y métodos

Estudiamos retrospectivamente una serie de imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) consecutivas realizadas en nuestro hospital durante los últimos tres años. Se seleccionaron en total 156 casos. La indicación fue lumbalgia o ciática. Se excluyeron alteraciones diferentes de la hernia de disco (fracturas, infecciones, neoplasias, etcétera), así como las anomalías transicionales.

Elegimos los cortes axiales L4-L5, estándares en la RMN, porque presentan escasa variabilidad adquirida. De particular interés resultó el corte que pasa por la porción más caudal del disco L4-L5, ya que incluye las partes segmentarias más relevantes (disco, articulaciones interapofisarias, láminas y apófisis espinosa). No estudiamos L5-S1 por estar más influido por las variables locales (anomalías transicionales, listesis etc.). Consideramos que el modelo axial resultaba apropiado y simple para evaluar el uso de la morfometría geométrica en el raquis. Futuros trabajos abordarán la variabilidad sagital y tridimensional.

La secuencia empleada fue T2, ya que se consideró que permitía una buena visualización de las referencias, tanto discales como óseas y articulares.

Los casos fueron divididos en dos grupos. El primero incluyó los pacientes sin evidencia de daño discal en L4-L5. El segundo, agrupó a aquellos con hernia en L4-L5. Para este diagnóstico nos apoyamos en el informe radiológico, cada caso fue revisado por dos especialistas en Ortopedia y Neurocirugía. La revisión por dos especialistas tuvo por objetivo lograr una mayor precisión en el emplazamiento de los puntos (*landmarks*). Los casos discordantes se consensuaron mediante la revisión detallada de cada caso. No fue nuestro objetivo analizar los errores interobservador ni intraobservador en estos casos, ya que han sido estudiados ampliamente. Al no tratarse de mediciones sino de emplazamientos de *landmarks*, dichos errores resultaron mucho menos relevantes que en las magnitudes euclidianas. No obstante, el error interobservador medio, calculado con dimensiones euclidianas para cada *landmark*, fue menor del 3%.

Los cortes fueron anonimizados usando el software de la RMN y almacenados en formato gráfico .jpg. Posteriormente, se digitalizaron *landmarks* en las imágenes empleando TpsDig2.⁴ Los *landmarks* elegidos constan en

Tabla 1. Puntos (*landmarks*) empleados en el estudio.

Landmark	Descripción
1	Punto más saliente de la apófisis espinosa (en el punto de inflexión de la aponeurosis)
2	Punto de inflexión de la curvatura de la lámina derecha
3	Límite lateral de la interlínea interfacetaria derecha
4	Límite medial de la interlínea interfacetaria derecha
5	Punto medio posterior del conducto medular
6	Límite medial de la interlínea interfacetaria izquierda
7	Límite lateral de la interlínea interfacetaria izquierda
8	Punto de inflexión de la curvatura de la lámina izquierda
9	Punto medio anterior del conducto medular (punto medio posterior del disco)
10	Punto más saliente lateral derecho del disco
11	Punto más saliente anterior del disco
12	Punto más saliente lateral izquierdo del disco

Descripción de los *landmarks* tomados en la digitalización de las imágenes en el corte axial. Nótese que algunos de ellos corresponden a los tipos denominados anatómicos (por ejemplo, los límites de las interlíneas interfacetarias) y otros a los denominados *landmarks* matemáticos (puntos de máxima inflexión laminar, por ejemplo).

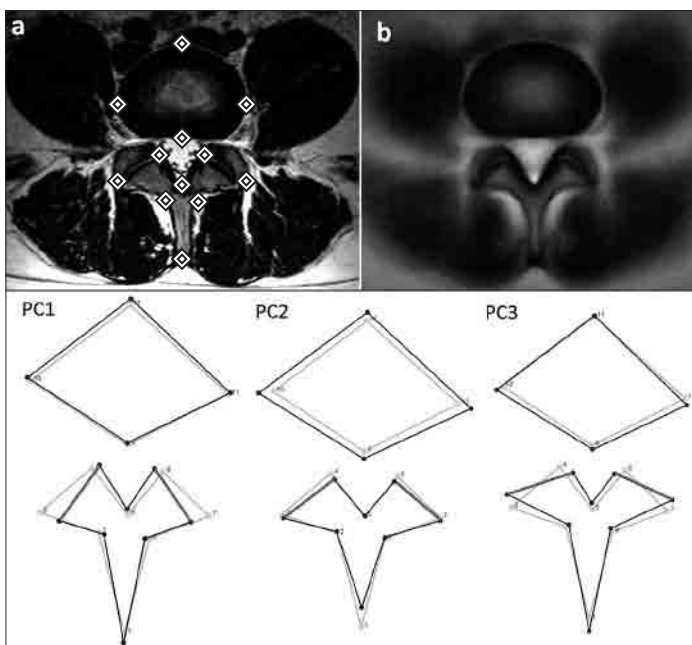


Figura 1. Arriba: *Landmarks* usados en la digitalización (a). Imagen de consenso de todos los casos (b), representando la media de la morfología de toda la serie. Abajo: Componentes principales. El trazo débil muestra el consenso y el trazo fuerte la deformación que representa cada componente. Se ha reforzado la orientación de la interlínea interapofisaria.

la Tabla 1. Se tuvo especial cuidado en el emplazamiento del *landmark* medio del soma posterior para excluir material herniado, colocándolo en la proyección del contorno discal no extruido. Con ello intentamos investigar la forma general del disco, sin incluir la porción herniada.

Las imágenes fueron escaladas mediante TpsDig2,⁴ introduciendo el factor de escala en el fichero digitalizado. Los *landmarks* seleccionados se encuentran en la Figura 1(a). En la Figura 1(b) se muestra el consenso, representando la forma media de todos los casos. Además de las coordenadas de los *landmarks*, en cada fichero se incluyó la edad, el sexo y el peso.

Los ficheros resultantes fueron analizados con los programas MorphoJ⁵ y PAST⁶ para morfogeometría, empleando Gstat⁷ para estadística convencional. Mediante estas aplicaciones se realizó una transformación Procrustes, y un análisis de componentes principales (ACP). Se usó también un análisis de función discriminante (AFD) para las variables con más de dos categorías, y de variable canónica, para las dicotómicas. La prueba de Komolgorof-Smirnoff se usó para comprobar la distribución normal en las muestras. Se realizaron comparaciones de las

Tabla 2. Análisis de componentes principales (ambos grupos).

Componente	Eigenvalues	Varianza (%)	Acumulado (%)
1	0.00268408	37.671	37.671
2	0.00091542	12.848	50.519
3	0.00062558	8.780	59.299
4	0.00049815	6.992	66.291
5	0.00036249	5.088	71.378
6	0.00030592	4.294	75.672

Análisis de los componentes principales (toda la muestra poblacional). Se detallan los valores de los vectores propios o eigenvalores y su contribución a la variabilidad de forma, bien en forma aislada o bien acumulada. Nótese que entre los tres primeros explican alrededor del 60% de la varianza.

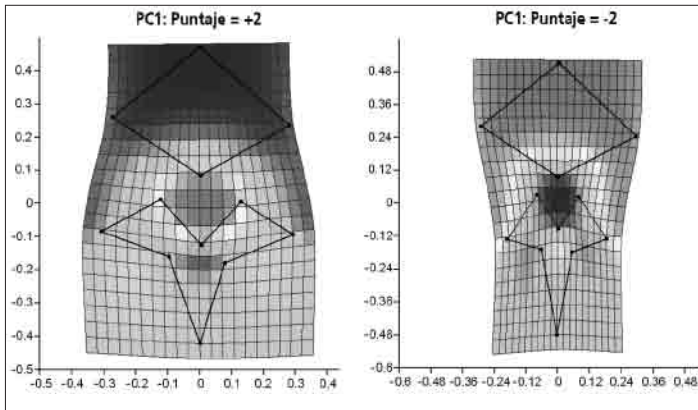


Figura 2. Variaciones de forma extremas (positiva y negativa) en el primer componente principal (CP1). Representa los cambios de forma principales en forma de rejilla (*thin plate spline*), con lo que puede interpretarse visualmente su significado.

variables de forma con los parámetros no morfológicos mediante regresión múltiple.

Resultados

Variaciones generales de forma

Se investigó en primer lugar la variabilidad general de la muestra completa. Los resultados de los componentes principales (CP) figuran en la Tabla 2. Pueden verse como vectores que representan las modificaciones de forma que exhiben los casos respecto del consenso. Cada com-

ponente explica un porcentaje de la variación de forma (varianza), según su importancia en la deformación de cada caso respecto del consenso. Así, los CP sirven para identificar las principales variaciones de forma en la muestra completa.⁸

Los tres primeros CP explican alrededor del 60% de la varianza, y los cinco primeros, más del 71%. El significado de los tres primeros consta en la Figura 1. La Figura 2 muestra el primer componente (CP1) como energía de doblado (*thin plate spline*). Este procedimiento permite apreciar los cambios de forma como fuerzas que actúan sobre una malla que se deforma según el sentido (positivo o negativo) y la magnitud de cada CP.

Así, el primer componente (CP1), representa una ampliación-estrechamiento en sentido coronal del arco posterior, un acortamiento-ampliación de las dimensiones coronales del canal, y una orientación oblicua de la interlínea interapofisaria (INI) en ambos lados, ampliando o reduciendo su ángulo con la línea media. Los valores positivos del CP1 orientan coronalmente la INI, mientras que los negativos lo hacen sagitalmente (Figuras 1 y 2).

En el CP2, los valores positivos significan un acortamiento sagital del arco posterior y una expansión discal. Los negativos, una ampliación sagital del arco posterior y reducción de las dimensiones discales. Los valores negativos agudizan el ángulo entre ambas INI (orientación sagital), mientras que los positivos originan un ángulo más obtuso (orientación coronal).

El CP3 se comporta de manera opuesta al CP1, sus valores positivos representan una coronalización de las facetas.

Así, puede decirse que los cambios de forma afectan principalmente la orientación de las carillas interapofisarias y el canal medular, como resultado de una deformación general del segmento en forma de expansión-contracción cuyo origen es el centro del canal.

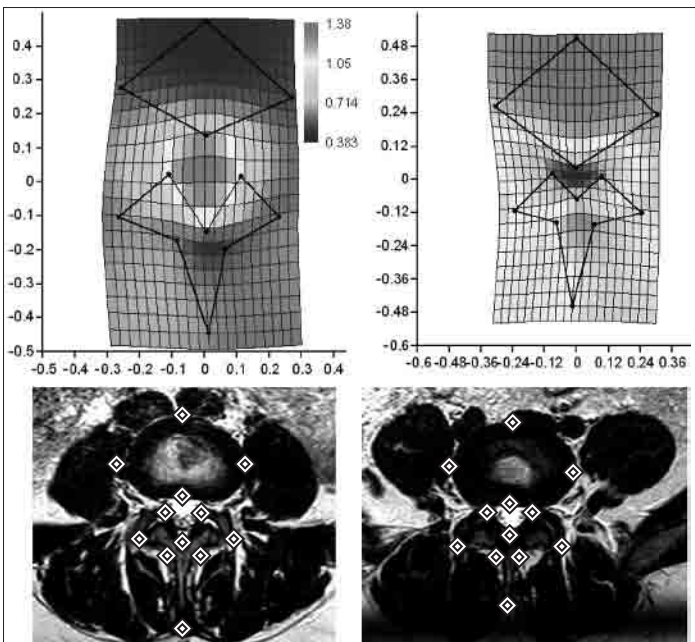


Figura 3. Análisis de variable canónica que muestra los principales cambios de forma observados entre hombres (derecha) y mujeres (izquierda). Los cortes axiales (abajo) son ejemplos de mujer (izquierda) y hombre (derecha).

Tabla 3. Análisis de función discriminante (sexo).

Diferencia de medias			
Distancia Procrustes	0.02440001		
Distancia de Mahalanobis	1.5362		
T-cuadrado:	71.3312		
p (paramétrico):	< 0.0001		
Valores de p para test de permutación (1 000 permutaciones):			
Distancia Procrustes	0.0330		
T-cuadrado:	< 0.0001		
Tabla de clasificación			
Mediante la función discriminante			
Verdadero	Clasificado en:		
Grupo	Hombre	Mujer	Total
Hombre	89	26	115
Mujer	9	32	41
Mediante validación cruzada:			
Verdadero	Clasificado en:		
Grupo	Hombre	Mujer	Total
Hombre	79	36	115
Mujer	15	26	41

Análisis de función discriminante (sexo). Las variaciones de forma axial caracterizaron bien el sexo, de tal manera que al emplear la función discriminante clasificó acertadamente por su forma un elevado número de casos. Aunque este tipo de ecuaciones tienen más interés forense que clínico, revela la aportación de las técnicas de morfometría geométrica para caracterizar la morfología vertebral y su variabilidad.

Sexo

La forma está genéticamente determinada. Cabría esperar, pues, modificaciones dependientes del sexo. Para comprobarlo empleamos un análisis multivariado (MANOVA). Los resultados fueron significativos ($p < 0.001$), y probaron el dimorfismo sexual. Estas diferencias fueron analizadas mediante función discriminante (FDA). Las variaciones se hallan representadas en la Tabla 3 y la Figura 3. Los valores positivos caracterizaron a las mujeres, mientras que los negativos, a los hombres.

Comparación entre presencia y ausencia de hernia

Se encontraron diferencias en los tamaños del centroide entre ambos grupos (ANOVA: media no herniados = 9.593; media herniados = 9.853; diferencia de medias = -0.260; $p = 0.003$). Además, se encontró una diferencia significativa de las medias en el tamaño del centroide entre ambas muestras para la configuración discal aislada (no herniados = 4.6558; herniados = 5.0071; dif. = -0.3513; $p < 0.00001$). Ello indica una mayor expansión de los diámetros globales del disco intervertebral.

Mediante MANOVA/CVA (*múltiple analysis of variance and canonical variate analysis*) se encontró una deformación que discriminó entre el grupo con hernia y el grupo sin hernia ($p < 0.0001$) (Figura 4).

Las variaciones de forma en el grupo sin hernia (Figura 4b) tendieron a mostrar un acortamiento de las dimensiones sagitales del disco y expansión de las láminas y facetas. El resultado fue una ampliación del canal y una ligera sagitalización de las carillas articulares interapofisarias. Los casos con hernias de disco mostraron un canal anteroposterior más reducido y una orientación más coronal de las facetas.

Un detalle sorprendente fue que los casos de hernia mostraron un desplazamiento anterior del punto máximo de inflexión anterior de la curva de la lámina. Este detalle podría suponer un componente o marcador genéticamente derivado en esta población.

La ecuación discriminante predijo apropiadamente el 82.7% de los casos sin hernia, el 85.50% de las hernias y el 90% del total.

La forma aislada del disco no mostró cambios que permitieran discriminar entre ambos grupos (con hernia y sin hernia).

Peso

Encontramos diferencias entre las subpoblaciones con hernia y sin hernia (ANOVA: 73.36 kg y 80.82 kg, respectivamente; $p = 0.0224$). Se halló una correlación positiva entre el tamaño del centroide de la configuración discal y el peso (r de Pearson = 0.5761; $p = 0.0001$), pero no se encontraron relaciones entre las variaciones de forma del arco posterior y el peso.

Los resultados tampoco mostraron covariación entre el componente principal de forma que discriminó entre los grupos con hernia y sin hernia, y el peso. La regresión entre el componente de variable canónica y el peso sólo predijo el 3.854% de la suma de cuadrados (test de permutación: $p = 0.0146$).

Edad

Se encontró una diferencia significativa entre las medias de ambas muestras (hernia vs. sin hernia) (45.8 vs. 40.26 años) (ANOVA: $p < 0.0001$). No obstante, las variaciones de forma no se correlacionaron con la edad. No se identificó, tampoco, asociación entre la edad y la variación de la morfología discal ni del arco posterior aisladamente.

Discusión

Abordaje euclidiano frente a morfogeométrico

La morfología del raquis ha atraído el interés clínico debido a sus relaciones con la estenosis de canal. Así, todos los trabajos han empleado morfometría euclidiana, proporcionando dimensiones críticas para el diagnóstico de estenosis.⁹⁻¹¹ Otros han estudiado la forma vertebral para ayudar en la orientación de los tornillos pediculares,¹² empleando magnitudes euclidianas.

En lugar de esta aproximación, nosotros empleamos morfometría geométrica. No proporcionamos puntos de corte para la estenosis. Tratamos de conocer la variación de la forma del segmento. Bajo este enfoque, la averiguación del consenso y el estudio de cómo cada caso se aparta de él son los objetivos principales.

Así, consideremos dos casos con puntuaciones opuestas en el CP1, alejadas de la forma promedio. Una de ellas representará la máxima deformación en sentido positivo, y la otra, en sentido negativo. En un lado tendríamos la forma coronalmente más estrecha y en el otro la más amplia. El primer caso tendría también la orientación de las INI más sagital, mientras que el segundo tendría la más coronal. Entre estas formas extremas, se hallarían las demás configuraciones, según la magnitud del componente y su sentido positivo o negativo.

Este enfoque nos permite situar cada caso en un punto de un *continuum* que va desde un extremo del componente al otro. Se trata de una forma nueva de pensar, progresando a una recreación de la morfología vertebral diferente de la euclidiana, lo que puede ser útil a la hora de estudiar un caso, con diversas finalidades: diseño y colocación de implantes, estudio de dimorfismo sexual, modelos para elementos finitos, etcétera.

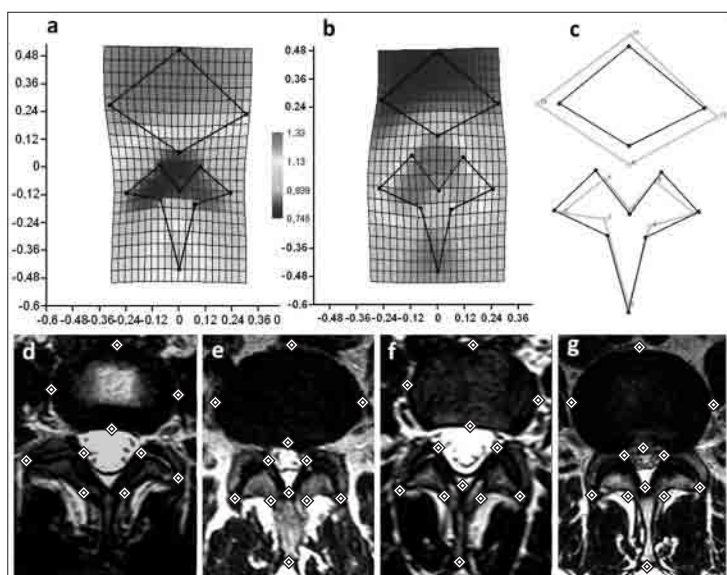


Figura 4. Variación principal de forma entre la muestra con hernia (línea exterior en "c") y sin hernia (línea interior) (análisis de variable canónica). Las imágenes inferiores muestran casos clasificados sin hernia por la variable canónica (d y f) y con hernia (e y g). Pueden apreciarse los cambios de forma en orientación de interapofisarias y láminas.

Factores genéticos

Se ha dicho que la incongruencia en las articulaciones interapofisarias (AIA) puede originar cambios discales degenerativos, lo que sugiere que los ángulos intervertebrales anormales pueden condicionar inestabilidad y degeneración.¹³ También se afirma que la asimetría facetaria es un signo de hernia discal en niños y adolescentes, lo que subrayaría la existencia de un factor genético predisponente.¹⁴ Recientemente se ha comunicado que los pacientes con hernia de disco tienen asimetría y sagitalización de las facetas, y que esas alteraciones son más evidentes en las personas de talla baja.¹⁵ Otros indican que la porción más cefálica de las carillas está orientada más sagitalmente, mientras que la caudal lo está más coronalmente en pacientes con espondilolistesis degenerativa.¹⁶

Estos y otros trabajos¹⁷ son útiles por apoyar una base genética, principalmente en la estenosis del canal y en la espondilolistesis degenerativa, pero no demuestran que la orientación facetaria esté relacionada con la hernia de disco.

Nuestros resultados no apoyan que la sagitalización se asocie con mayor incidencia de hernia de disco. Al contrario, en la muestra herniada el principal hallazgo morfológico fue la expansión discal y el desplazamiento anterior del punto de máxima inflexión en la curva laminar posterior, junto con una ligera coronalización de las INI. En sentido parecido se pronuncian otros investigadores, para quienes habría mayor riesgo de cambios degenerativos en las facetas orientadas más coronalmente, debido a las mayores fuerzas de tracción dentro de la articulación.¹⁸ Nuestros hallazgos sugieren que los cambios de forma en las carillas interapofisarias observados en la hernia de disco parecen más genéticamente determinados que adquiridos.

Además de las modificaciones de las AIA, la variación principal de forma observada en la muestra semejó una expansión-estrechamiento desde el centro del canal medular. Es un hallazgo interesante si consideramos que el desarrollo vertebral depende de influencias de estructuras axiales, como la notocorda y el tubo neural.¹⁹

Algunos trabajos señalan la influencia genética para explicar las diferencias de morfología en la estenosis.²⁰ Clínicamente, los pacientes con estenosis congénita presentan menor edad, menos cambios degenerativos y múltiples niveles afectados. Radiológicamente, estos pacientes tienen una longitud pedicular más corta y una menor área axial del canal.²¹ Otros trabajos sugieren que la morfología espinal tiene una correlación familiar evidente,²² y que el rango de movilidad de la columna lumbar tiene una sustancial influencia genética.²³

Nuestros resultados están en la línea de estos hallazgos, revelan una deformación central simétrica que sugiere un origen genético. Es conocido que la parte ventral del esclerotomo contribuye a la formación del cuerpo y disco vertebrales. Adicionalmente, la apófisis espinosa deriva de las células del esclerotomo entre la epidermis dorsal y el tubo neural. Aunque su origen permanece todavía por clarificar,²⁴ se ha postulado que se desarrolla a partir de la parte dorsal del tubo neural,^{25,26} Sin embargo, los factores que definen las propiedades dorsales de un esclerotomo permanecen desconocidos.²⁷ En el inicio de la formación vertebral, las células del esclerotomo lateral migran dorsalmente para formar los pedículos y las láminas.²⁸ Tanto la formación como la diferenciación de los somitas dependen de señales procedentes de la notocorda.²⁹ Esta

estructura está centrada en la parte medial de la porción posterior del futuro cuerpo vertebral.

En consecuencia, una teoría de expansión-contracción genéticamente determinada resulta atractiva para explicar las deformaciones encontradas. Así, un componente CP1 negativo produciría configuraciones tendientes a la estenosis, lo que contribuye a explicar la morfología de las estenosis congénitas. Así, los canales CP1 negativos constituirían un modelo en el que los factores congénitos serían el principal determinante, independientemente de los cambios degenerativos que pudieran añadirse.

Un apoyo adicional para la base genética de la variabilidad de forma procede del dimorfismo sexual. En las mujeres, el componente morfológico de discriminación es muy parecido al CP2. Tienen a tener una morfología más estilizada sagitalmente con un canal que semeja un triángulo isósceles. Los hombres muestran un ensanchamiento sagital del disco y una configuración más estrecha de toda la vértebra, tendiendo el canal a ser un triángulo equilátero. En la literatura hay información mixta sobre si existen diferencias entre ambos sexos en lo relativo a la forma lumbar.³⁰

Respecto de la diferencia entre la presencia de hernia y la ausencia de hernia, el principal hallazgo, además del tamaño del disco, apunta a una configuración más estrecha del canal en la población con hernia, producida por una laminas más cortas sagitalmente, más excavadas y un emplazamiento más anterior y coronal de las INI. Estos factores parecen también genéticamente determinados.

Todas estas variaciones de forma pueden ayudar también en la planificación de las instrumentaciones pediculares, ya que permiten estudiar qué configuración se aproxima el caso, así como en identificaciones forenses, dado el dimorfismo sexual encontrado.

Factores adquiridos

En cortes sagitales se han comunicado modificaciones de forma vinculadas con la edad.³¹ Algunos trabajos encontraron que la orientación coronal de las facetas se correlaciona negativamente con la edad.³² Nuestros resultados indican que los cambios de forma axial que discriminan entre la población herniada y no herniada se correlacionan muy débilmente con la edad.

Respecto del peso, covaría con el tamaño del disco pero no con los cambios de forma axial que discriminan entre pacientes con hernia y los controles sanos. Así, la influencia del peso como factor de riesgo en la hernia de disco resulta de un cambio de tamaño (expansión global), no de una modificación de la forma axial. Probablemente, esta expansión deriva de un aplanamiento global, lo que sugiere que la hernia de disco se produce en un contexto de colapso vertical-expansión axial de todo el disco, subrayando el papel del peso en este fenómeno.

Una de las insuficiencias del presente estudio es que se basa en cortes axiales. No obstante, la visión sagital está más influida por la postura,³³ lo que puede constituir una ventaja.

Futuro

Recientemente, se han desarrollado sistemas de reconocimiento de formas para automatizar el diagnóstico por imágenes de las patologías discales.³⁴ Estos trabajos se centran en la forma y la textura del disco. Nuestros resultados sugieren que es posible discriminar entre discos herniados y no herniados con precisión por morfometría geométrica, lo que puede orientar el desarrollo del diagnóstico automatizado.

También se ha comunicado la utilidad de la morfometría geométrica en el análisis de implantes espinales,³⁵ lo que abre una vía nueva a la investigación que nosotros hemos explorado en estudios de espaciadores interespinosos.³⁶

Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones del estudio es que no hemos incluido la talla como variable a considerar en el presente trabajo. Es sabido que el sobrepeso depende de ésta, además del peso. Creemos que, al tratarse de cortes axiales, la influencia de la talla resulta escasamente relevante. En estudios sobre morfología sagital de columna, la talla tendría mayor importancia, aunque podría quedar reflejada por el tamaño del centroide. En un estudio preliminar que estamos realizando en cortes sagitales de columna lumbar, hemos observado que la talla se correlaciona fuertemente con el tamaño del centroide. Este hallazgo tiene un enorme interés para los cálculos antropométricos y muy en particular con finalidad forense. En el presente trabajo hemos preferido no incluir este parámetro en aras de no incrementar la ya de por sí compleja metodología de análisis y por su escasa relevancia al tratarse de cortes axiales.

Otra de las limitaciones tiene que ver con la elección de un corte axial solamente para realizar los cálculos. Sin embargo, nada impide que futuros trabajos se puedan extender al análisis a multicortes o reconstrucciones tridimensionales. Nuestro estudio pretende ofrecer, principalmente, una visión preliminar de las prometedoras aplicaciones de la morfogeometría en el estudio del raquis y,

por ello, hemos preferido adoptar un modelo simple para explorar la metodología y sus posibilidades.

Por último, las indicaciones de la RNM fueron siempre por lumbalgia, por lo que, a pesar de la cuidadosa revisión efectuada, para garantizar la indeminidad discal L4-L5, no podemos considerar los casos sin hernia de disco como controles completamente sanos. Son necesarias investigaciones más detalladas sobre este aspecto.

Conclusiones

Se identifican variaciones de forma axial en el segmento L4-L5 que afectan en particular la orientación de las articulaciones interapofisarias, láminas, y canal medular.

El disco intervertebral, excluyendo la porción herniada, no mostró cambios de forma pero sí de tamaño axial en la población herniada, relacionados con el peso corporal.

La principal diferencia entre los pacientes con hernia y sin hernia fue la expansión discal circunferencial, y, en menor grado, los cambios en la orientación interapofisaria y la excavación laminar. Ello apoya la existencia de una lesión discal global en la hernia y subraya la importancia del peso. La forma del arco posterior no covarió con la edad ni con el peso, lo que apoya un origen genético de los cambios.

Los cambios de forma axial L4-L5 parecen estar genéticamente determinados y pueden intervenir, si bien modestamente, en el riesgo de padecer hernia discal. En apoyo de ello, se halla el dimorfismo sexual observado.

Se propone un mayor uso de las técnicas de morfogeometría para investigar el raquis.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

APG, análisis Procrustes generalizado; RMN, resonancia magnética nuclear; ACP, análisis de componentes principales; AFD, análisis de función discriminante; CP, componentes principales; CP1, primer componente; INI, interlínea interapofisaria; MANOVA, análisis multivariado; FDA, función discriminante; MANOVA/CVA, *multiple analysis of variance and canonical variate analysis*; AIA, articulaciones interapofisarias.

Cómo citar este artículo

Aso Escario J, Martínez Quiñones JV, Aso Vizán A, González García L, Consolini F, Arregui Calvo R. Estudio preliminar de casos y controles de la morfología axial L4-L5 en la hernia de disco. *Salud i Ciencia* 20(5):491-7, May 2014.

How to cite this article

Aso Escario J, Martínez Quiñones JV, Aso Vizán A, González García L, Consolini F, Arregui Calvo R. Preliminary case-control study of axial L4- L5 morphology in disc herniation. *Salud i Ciencia* 20(5):491-7, May 2014.

Autoevaluación del artículo

Se afirma que, para la correcta interpretación de la morfometría de las lesiones de las hernias discales lumbares, pueden requerirse modelos de morfometría geométrica no convencional.

¿En qué se basan las técnicas de morfometría geométrica aplicadas en el análisis de las imágenes de la columna vertebral?

A, Estudio de elementos no euclidianos; B, Análisis de distancias; C, Análisis de ángulos; D, Estudio de relaciones entre distancias; E, Estudio de índices entre medidas.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/138114

Bibliografía

- Rohlf JF. Rotational fit (Procrustes) methods. In: Rohlf FJ, Bookstein FL, editors. *Proceedings of the Michigan Morphometrics Workshop*. University of Michigan Museum of Zoology, Ann Arbor, MI, pp. 227-236, 1990.
- Kendall DG. The statistics of shape. In: Bartlett, V. *Interpreting multivariate data*. John Wiley & Sons, Nueva York, pp. 75-80, 1981.
- Fayad JB, Cabanis EA. Three-dimensional Procrustes analysis of modern human craniofacial form. The

- Anatomical Record 290:268-276, 2007.
- Rohlf FJ. *Tpsdig2*. <http://life.bio.sunysb.edu/morph/soft-dataa/q.html>. Accedido el 26 de agosto de 2013.
- Klingenberg C. Morpho: an integrated software package for geometric morphometrics. *Molecular Ecology Resources* 11:353-357, 2011.
- Hammer Ø, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. *Palaentologia Electronica* 4(1): 9 pp., 2001. Disponible en: folk.uio.no/ohammer/past/. Ac-

- cedido el 26 de agosto de 2013.
- E-Biometría. Con. G-Stat 2.01; Programa de análisis estadístico. <http://www.e-biometria.com/>. Accedido el 26 de agosto de 2013.
- Webster M, Sheets HD. A practical introduction to landmark-based geometric morphometrics. *The Paleontological Society Papers* 16:163-188, 2010.
- Cheng XG, Sun Y, Boonen S, Nicholson PH, Brys P, Dequeker J, Felsenberg D. Measurements of vertebral shape by radiographic morphometry: sex differences and relationships with vertebral level and

- lumbar lordosis. *Skeletal Radiol* 27(7):380-4, 1998.
10. Goh S, Price RI, Song S, Davis S, Singer KP. Magnetic resonance-based vertebral morphometry of the thoracic spine: age, gender and level-specific influences. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 15(6):417-25, 2000.
 11. Fazzalari NL, Manthey B, Parkinson IH. Intervertebral disc disorganisation and its relationship to age adjusted vertebral body morphometry and vertebral bone architecture. *The Anatomical Record* 262(3):331-339, 2001.
 12. Alfonso M, Palacio P, Bastarrika G, Villas C. Does the shape of the L5 vertebral body depend on the height of CT slices in the pedicle? Evaluation of the shape of the L5 vertebral body with a multicut CT scan. *Spine (Phila Pa 1976)* 33(1):E1-5, 2008.
 13. Rapala K, Chaberek S, Trusczyńska A, Lukawski S, Walczak P. Assessment of spinal canal shape and intervertebral joint angles in lumbar spine. *Ortop Traumatol Rehabil* 11(3):222-32, 2009.
 14. Ishihara H, Matsui H, Osada R, Ohshima H, Tsuji H. Facet joint asymmetry as a radiologic feature of lumbar intervertebral disc herniation in children and adolescents. *Spine (Phila Pa 1976)* 22(17):2001-4, 1997.
 15. Karacan I, Aydın T, Sahin Z, Cidem M, Koyuncu H, Aktas I, Uludag M. Facet angles in lumbar disc herniation: their relation to anthropometric features. *Spine (Phila Pa 1976)* 29(10):1132-6, 2004.
 16. Toyone T, Ozawa T, Kamikawa K, Watanabe A, Matsuki K, Yamashita T, Wada Y. Facet joint orientation difference between cephalad and caudad portions: a possible cause of degenerative spondylosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 34(21):2259-62, 2009.
 17. Miyazaki M, Morishita Y, Takita C, Yoshiwa T, Wang JC, Tsumura H. Analysis of the relationship between facet joint angle orientation and lumbar spine canal diameter with respect to the kinematics of the lumbar spinal unit. *J Spinal Disord Tech* 23(4):242-8, 2010.
 18. Grogan J, Nowicki BH, Schmidt TA, Houghton VM. Lumbar facet joint tropism does not accelerate degeneration of the facet joints. *Am J Neuroradiol* 18:1325-1329, 1997.
 19. Monsoro-Burq AE, Bontoux M, Teillet MA, Le Douarin NM. Heterogeneity in the development of the vertebra. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:10435-10439, 1994.
 20. Abbas J, Hamoud K, May H, Hay O, Medlej B, Masharawi Y, Peled N, Hershkovitz I. *Eur Spine J* 19(11):1865-73, 2010.
 21. Singh K, Samartzis D, Vaccaro AR, Nassr A, Andersson GB, Yoon ST, Phillips FM, Goldberg EJ, An HS. Congenital lumbar spinal stenosis: a prospective, control-matched, cohort radiographic analysis. *Spine J* 5(6):615-22, 2005.
 22. Dryden IL, Oxborough N, Dickson R. Familial relationships of normal spine shape. *Statist Med* 27:1993-2003, 2007.
 23. Battié MC, Levalahti E, Videman T, Burton K, Kaprio J. Heritability of lumbar flexibility and the role of disc degeneration and body weight. *J Appl Physiol* 104:379-385, 2008.
 24. Aoyama H, Asamoto K. The developmental fate of the rostral/caudal half of a somite for vertebra and rib formation: experimental confirmation of the resegmentation theory using chick-quail chimeras. *Mechanisms of Development* 99:71-82, 2000.
 25. Takahashi Y, Monsoro-Burq AH, Bontoux M, Le Douarin NM. A role for Quox-8 in the establishment of the dorsoventral pattern during vertebrate development. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:10237-10241, 1992.
 26. Watanabe Y, Duprez D, Monsoro-Burq AH, Vincent C, Le Douarin NM. Two domains in vertebral development: antagonistic regulation by SHH and BMP4 proteins. *Development* 125:2631-2639, 1998.
 27. Aruga J, Mizugishi K, Koseki H, Imai K, Balling R, Noda T, Mikoshiba T. Zic1 regulates the patterning of vertebral arches in cooperation with Gli3. *Mechanisms of Development* 89(1-2):141-150, 1999.
 28. Christ B, Wilting J. From somites to vertebral column. *Annals of Anatomy* 174(1):23-32, 1992.
 29. Capellini TD, Zewdu R, Di Giacomo G, Ascitti S, Kugler JE, Di Gregorio A, Selleri L. Pbx1/Pbx2 govern axial skeletal development by controlling Polycomb and Hox in mesoderm and Pax1/Pax9 in sclerotome. *Developmental Biology* 321(2):500-514, 2008.
 30. Grados F, Fardellone P, Benammar M, Muller C, Roux C, Sebert JL. Influence of age and sex on vertebral shape indices assessed by radiographic morphometry. *Osteoporos Int* 10:450-455, 1999.
 31. Kolta S, Kerkeni S, Travert C, Skalli W, Eastell R, Glüer CC, Roux C. Variations in vertebral body dimensions in women measured by 3D-XA: a longitudinal in vivo study. *Bone* 50(3):777-83, 2012.
 32. Wang J, Yang X. Age-related changes in the orientation of lumbar facet joints. *Spine (Phila Pa 1976)* 34(17):E596-8, 2009.
 33. Meakin JR, Gregory JS, Aspden RMN, Smith FW, Gilbert FJ. The intrinsic shape of the human lumbar spine in the supine, standing and sitting postures: characterization using an active shape model. *J Anat* 215:206-211, 2009.
 34. Ghosh S, Alomari RS, Chaudhary V, Dhillon G. Composite features for automatic diagnosis of intervertebral disc herniation from lumbar MRI. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 5068-71, 2011.
 35. Maier D, Kamer L, Noser H, Stankovic Z, Guth A, Bäurle P, Südkamp NP, Köstler W. Morphometric analysis of anatomical implant forms for minimally invasive acetabular fracture osteosynthesis. *Comput Aided Surg* 17(5):240-8, 2012.
 36. Aso Vizán A; Peña Jiménez D, Sanagustín Silano M, Camacho Chacón J, Aso Escario J, Martínez Quiñones, et al. Variabilidad de emplazamiento de espaciadores interspinosos. Comunicación presentada en el 49º Congreso de la Sociedad Española de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Málaga (España). 05/10/2012.

Curriculum Vitae abreviado del autor

José Aso Escario. Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Neurocirugía. Jefe Clínico de Neurocirugía del Hospital MAZ, Zaragoza, España. Especialista en Medicina Legal y Forense, Ex-Director del Instituto Anatómico Forense de Zaragoza. Médico Forense por oposición. Profesor Universidad San Jorge, Zaragoza, España. Miembro de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, Zaragoza, España.

Protección miocárdica en pediatría

Pediatric myocardial protection



Yves Durandy

MD, Director of Intensive Care Unit and Perfusion, Institut Hospitalier J. Cartier, Massy, Francia

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsic.php/124723

Recepción: 5/1/2013 - Aprobación: 15/2/2013
Primera edición, www.siicsalud.com: 3/4/2013
Segunda edición, ampliada y corregida: 29/5/2013

Enviar correspondencia a: Yves Durandy, Institut Hospitalier J. Cartier, 91300, Massy, Francia
iciprea@icp.org

+ Artículo en inglés, especialidades
médicas relacionadas, producción
bibliográfica y referencias profesionales
del autor.

Abstract

Cardioplegia is the best solution to obtain a dry and quiet operating field; it is also a major component of myocardial protection. There is no doubt about its efficiency in preventing myocardial ischemic injuries during aortic cross-clamping, however there are few if any evidence-based data on the best quality and quantity of cardioplegia needed to maximize myocardial protection (which is likely to be different from one pathology to another). For years the "gold standard" was crystalloid cold intermittent cardioplegia, but progressively some refinements were implemented. Shifts from crystalloid to blood and from cold to warm cardioplegia were probably the two major modifications adopted by a great number of cardiac surgeons. These modifications were initiated in adult surgery and then applied in pediatric surgery. The goal of this review is to describe the rationale for these changes as well as the progression of intermittent warm blood cardioplegia use in pediatric units, its advantages and its results. Others factors involved in myocardial protection and future perspectives are briefly discussed.

Key words: myocardial protection, cardioplegia, warm blood cardioplegia, warm surgery

Resumen

La cardioplejía es la mejor solución para obtener un campo operatorio cardíaco seco y quieto; también es el principal componente de la protección miocárdica. No hay dudas de su eficiencia en la prevención de las lesiones isquémicas miocárdicas durante el clampeo transversal aórtico, aunque hay pocos datos, si los hay, basados en la evidencia sobre la mejor calidad y cantidad de la cardioplejía que se requiere para maximizar la protección miocárdica (la cual puede ser diferente de una patología a otra). Durante años el método de referencia fue la cardioplejía cristalóide fría intermitente, pero progresivamente se implementaron algunos perfeccionamientos. El cambio de una cardioplejía cristalóide a una sanguínea y de una fría a una templada fueron probablemente las dos modificaciones principales adoptadas por un gran número de cirujanos cardíacos. Estas modificaciones se implementaron inicialmente en la cirugía en adultos y luego se aplicaron en la cirugía pediátrica. El objetivo de esta reseña fue describir la base racional de estos cambios, así como la progresión del uso de la cardioplejía sanguínea templada intermitente en las unidades pediátricas, sus ventajas y resultados. Otros factores involucrados en la protección miocárdica y las perspectivas futuras se analizan brevemente.

Palabras clave: protección miocárdica, cardioplejía, cardioplejía sanguínea templada, cirugía con sangre templada

Introducción

El objetivo de los cirujanos cardiovasculares es el tratamiento quirúrgico de las anomalías cardíacas bajo visión directa, sobre un corazón quieto, sin sangre, sin el riesgo de embolia gaseosa. El paro cardíaco es el método de elección para conseguir un corazón sin movimiento y un campo quirúrgico seco. También, es el principal componente de la protección miocárdica. La técnica de paro cardíaco electivo fue descrita por Melrose en 1955.¹ Se destaca la conclusión de este trabajo de referencia, que fue: "El consumo de oxígeno del corazón quiescente es muy bajo y, a temperatura normal, el cese de la circulación coronaria por más de 15 minutos no pone en peligro el corazón". Dos años después, en 1957, Melrose demostró que "30 minutos de privación del flujo coronario a 37°C parece ser el límite de lo riesgoso, con una esperanza razonable de buena recuperación cardíaca, pero es probable que el corazón in situ pueda pararse en forma segura por un mayor período de tiempo cuando la recuperación de la limitada capacidad de transporte de oxígeno se realiza con la administración de sangre y no solamente con algún sustituto salino".² Sin embargo, años después, algunos estudios cuestionaron la seguridad de la técnica descrita por Melrose.³ Los niveles aumentados de citrato de potasio, utilizado como agente cardiopléjico, probablemente produzcan áreas focales de necrosis, arritmias y disminución del gasto cardíaco⁴⁻⁸ y, por ello, la cardioplejía dejó de usarse a principios de la década de 1960.⁹

Tomó aproximadamente 15 años hasta que la cardioplejía basada en potasio volvió a ganar popularidad. La técnica clásica utilizada por años fue la cardioplejía cristalóide fría (CCF), con el potasio como agente cardiopléjico. No obstante, y aun cuando la CCF se utiliza en muchos centros, se introdujeron dos modificaciones sustanciales en la práctica clínica: el cambio de una composición cristalóide a una sanguínea y el cambio de la temperatura fría a una tibia. Estas modificaciones comenzaron a realizarse en los adultos y luego se implementaron en la cirugía pediátrica.

Fundamentos para la cardioplejía sanguínea tibia

La CCF es la técnica menos fisiológica. Consiste en una solución sin sangre, sin presión oncótica, inyectada a una temperatura de 4°C, que resulta en un gradiente de temperatura entre los vasos y el miocardio de aproximadamente 30°C. En 1972, Buckberg enfatizó que el riesgo de una perfusión coronaria no fisiológica era la isquemia subendocárdica o aun la necrosis.¹⁰ Además, la CCF contribuye a la aparición de edema miocárdico, fenómeno común luego de la cirugía cardíaca inducida por la función ventricular izquierda disminuida y el incremento en la distensibilidad diastólica.^{11,12} Las modificaciones de las soluciones cardiopléjicas clásicas con osmolaridad y presión oncótica aumentadas pueden evitar el edema miocárdico.^{12,13} La sangre es el producto natural

con una composición diseñada para la circulación vascular (que comprende capacidad amortiguadora, la presión osmótica, la reología y la hemoglobina adaptada para el transporte y liberación de oxígeno). La reperfusión cardiopléjica sanguínea templada se introdujo en 1977,¹⁴ la CCF en 1978¹⁵, la inducción de sangre tibia en 1983,¹⁶ la cardioplejía sanguínea templada retrógrada continua en 1989^{17,18} y, por último, la cardioplejía sanguínea templada intermitente (CSTI), en 1991.¹⁹

Tomó 15 años implementar la cardioplejía sanguínea en la mayoría de los centros de adultos. En 1995, una encuesta nacional estadounidense demostró que la cardioplejía sanguínea fue la solución utilizada en el 72% de los casos.²⁰ En la cirugía pediátrica también se describieron las ventajas de la cardioplejía sanguínea,²¹ pero los cirujanos pediátricos fueron menos entusiastas; en 1992, otra encuesta nacional estadounidense demostró que el 44% de las instituciones utilizaron cardioplejía sanguínea y el 11% tanto la cardioplejía sanguínea como la cristaloide.²²

Los fundamentos para el cambio de una cardioplejía sanguínea fría a una templada se sustentan en datos experimentales. Es sabido que el paro cardíaco electromecánico normotérmico reduce el consumo de oxígeno en un 90%.²³ Por ende, la disminución de la temperatura se asoció con una reducción relativamente pequeña en la utilización de oxígeno (aproximadamente un 5%). Es menos conocido que la hipotermia produce un incremento en la actividad contráctil y, de este modo, en las demandas de oxígeno para cada ciclo cardíaco.²⁴ Es sólo con la bradicardia inducida por la hipotermia que el consumo de oxígeno miocárdico total disminuye y, así, si la frecuencia cardíaca se mantiene constante con el ritmo auricular, el consumo de oxígeno no se reduce, como se observó en ensayos con corazón de perro, perfundido a 27°C.²⁵ Este hecho explica por qué el *bypass* cardiopulmonar (BCP) disminuye la temperatura de 37°C a 22°C en un perro a corazón batiente sin sangre, induce un descenso del 68% en la frecuencia cardíaca, pero sólo genera una reducción del 34% en el consumo de oxígeno. El nivel de la demanda de oxígeno por cada latido cardíaco durante la hipotermia es del doble que durante la normotermia.²⁶ Es interesante comparar estos datos con los resultados experimentales de otro grupo de investigación.²⁷ Ese grupo encontró una disminución en el consumo de oxígeno miocárdico de aproximadamente el 60% cuando se comparó el corazón batiente con sangre normotérmica con un corazón batiente sin sangre. Este valor se aproxima al doble del nivel del descenso del 34% encontrado durante la hipotermia, de modo que los resultados descritos en esas investigaciones son congruentes. Es probable que el incremento en la demanda miocárdica de oxígeno por latido cardíaco exista sólo durante la fase de recalentamiento del BCP y que afecte negativamente el equilibrio de oxígeno miocárdico. Podría ser un mecanismo subyacente del beneficio de la reperfusión con sangre templada (golpe de calor),²⁸ así como de la disminución sustancial en la mortalidad hospitalaria infantil asociada con el uso de la cardioplejía sanguínea templada.²⁹ En la cirugía de los pacientes adultos se informaron en muchos estudios clínicos los beneficios del tratamiento con betabloqueantes durante el BCP.^{30,31} La mejor protección miocárdica observada puede relacionarse con la disminución en la frecuencia cardíaca que mejora el equilibrio miocárdico de oxígeno durante el período de enfriamiento.

Como se mencionó anteriormente, la cardioplejía sanguínea templada se implementó inicialmente en los adultos, con la cardioplejía retrógrada continua y luego se

modificó con la CSTI anterógrada. Durante la cardioplejía sanguínea oxigenada templada retrógrada continua el tiempo de clampeo aórtico no es más sinónimo de tiempo de isquemia, aunque es motivo de preocupación la isquemia templada durante la CSTI.^{32,33} La investigación inicial de Calafiore describió un protocolo de infusión cardiopléjica durante el *bypass* arterial coronario, con una primera dosis de 600 ml infundida en dos minutos y dosis adicionales repetidas después de cada anastomosis distal o al menos cada 15 minutos. Algunos autores son menos tolerantes y sugieren limitar la interrupción ocasional de la cardioplejía a un período muy corto (2 a 3 minutos) durante la cardioplejía sanguínea templada continua³⁴ o realizar la reinyección de la cardioplejía cada 5 a 10 minutos para evitar la acidosis tisular y el deterioro miocárdico funcional.³⁵ Lichtenstein propuso un tiempo sin cardioplejía de 13 minutos como límite máximo.³⁶ Un estudio aleatorizado sobre CSTI, con reinyecciones al menos cada 15 minutos, en comparación con la CCF, demostró un beneficio de la cardioplejía templada. El daño celular miocárdico evaluado mediante los niveles de aspartato aminotransferasa, la fracción MB de la creatina quinasa y de troponina I cardíaca fue menos importante con la cardioplejía sanguínea templada. Es de destacar que, en este ensayo, la perfusión templada no tuvo efectos deletéreos sobre la función de los órganos terminales.³⁷

La seguridad y la eficiencia de la CSTI también se demostraron en un grupo de pacientes sometidos a *bypass* coronario aislado, con una media del intervalo de isquemia de 13.9 minutos y un intervalo isquémico máximo de 18 minutos.³⁸ Se encontraron resultados similares por otros autores, pero la seguridad de la CSTI administrada cada 15 minutos se limitó a los pacientes con un tiempo de clampeo aórtico total de menos de 90 minutos.³⁹ Se describió un mayor intervalo de tiempo de isquemia de 20 a 25 minutos en un estudio prospectivo y aleatorizado que incluyó 200 pacientes y comparó la CSTI con la cardioplejía sanguínea fría intermitente. Los resultados fueron equivalentes en ambos grupos, excepto por una incidencia significativamente inferior de arritmias ventriculares y un menor nivel de marcadores isquémicos en sangre en el grupo de CSTI.⁴⁰ El beneficio referido al menor incremento en los marcadores de isquemia se observó en otro ensayo aleatorizado y prospectivo que incorporó también 200 enfermos, pero con un tiempo de isquemia máximo de 12 a 15 minutos entre cada infusión.⁴¹ Es interesante destacar que con el protocolo clásico de CSTI (inyección inicial administrada inmediatamente después del clampeo transversal aórtico y las dosis subsiguientes luego de cada anastomosis distal o después de cada 15 minutos) se preservó la función sistólica.⁴² Finalmente, se describió un tiempo de isquemia más prolongado en una comparación retrospectiva de la CSTI con la cardioplejía sanguínea fría anterógrada intermitente. La conclusión fue que 30 minutos de isquemia templada indujeron un leve aumento en el nivel de creatinquinasa, un mayor índice cardíaco posoperatorio y un leve incremento en la cantidad de inotrópicos para dejar el BCP.⁴³ Todos los efectos positivos de la CSTI se confirmaron en un metanálisis con aproximadamente 5 879 pacientes, y la conclusión fue una mejoría significativa en el índice cardíaco posoperatorio y una disminución significativa en la liberación de enzimas cuando se comparó con los pacientes tratados con cardioplejía fría.⁴⁴ En suma, en la cirugía cardíaca en los adultos se reconocieron mayoritariamente la seguridad y la eficiencia de la CSTI, aunque no hay un

consenso sobre la seguridad del tiempo de isquemia templada del corazón en paro y sin sobrecarga.

Como se mencionó anteriormente, el cambio de la perfusión fría a la perfusión tibia y la cardioplejía se introdujo en primer lugar en la cirugía de los adultos y luego en la cirugía pediátrica. Una de las razones principales fue que la perfusión coronaria retrógrada continua, la técnica inicial en los adultos, era totalmente impracticable en la cirugía cardíaca pediátrica. Por ende, sólo fue posible considerar la cardioplejía sanguínea templada durante la cirugía pediátrica luego de reconocer la validez de la CSTI en la cirugía de los pacientes adultos. De esta manera, mientras se produjo el cambio de la perfusión fría a la templada en 1995, se debió esperar hasta 2001 para realizar una verdadera cirugía a temperatura templada consistente en perfusión templada y CSTI y para demostrar que la CSTI era una alternativa válida a la CCF.⁴⁵ Los resultados de la CSTI, en comparación con los de la CCF demostraron una reasunción espontánea del ritmo sinusal luego del desclameo aórtico más frecuentemente en el grupo de CSTI (99% contra 77%), así como un menor tiempo para la extubación, una internación más corta en cuidados intensivos y niveles inferiores de troponina posoperatorios en el grupo de CSTI.

Como sucede con cualquier estudio retrospectivo, es imposible afirmar que todos los efectos positivos se debieron a la modificación en la temperatura de la cardioplejía, pero es poco probable que coexistan con una peor protección miocárdica. Algunos años después confirmamos la seguridad del tiempo de clampeo prolongado, superior a los 90 minutos, durante la cirugía pediátrica con temperatura templada.⁴⁶ La solución principal se calentó hasta 37°C y durante todo el tiempo de duración del *bypass*, la temperatura más caliente del agua se estableció en 37.5°C. El flujo del *bypass* fue de 2.7 l/minuto/m² de área de superficie corporal para los neonatos y lactantes y de 2.5 l/minuto/m² para los niños mayores. El agente cardiopléjico estaba compuesto por 0.8 mmol/ml de potasio, 0.8 mmol/ml de magnesio, 2.45 mmol/ml de cloruro y 0.05 mmol/ml de procaína. La cardioplejía fue en realidad una microplejía. La sangre se desvió desde el origen en la línea arterial o desde un puerto arterial integrado con un oxigenador de membrana por medio de una bomba de rodillo oclusiva. Luego de la bomba, el agente cardiopléjico se inyectó mediante una jeringa eléctrica. La relación sangre/agente cardiopléjico fue de 60/1; así, la velocidad de la bomba de rodillo en ml/minuto es equivalente a la velocidad de la jeringa eléctrica en ml/hora. La primera inyección se administró por lo menos durante 90 segundos o 60 segundos luego del paro eléctrico del corazón. Las reinyecciones se aplicaron por un minuto a dos tercios de la tasa inicial. Previamente, se publicó un normograma del flujo del cardiopléjico para la primera inyección y las reinyecciones.⁴⁵ El flujo cardiopléjico comprende entre el 5% al 10% del flujo total del *bypass* (casi equivalente al flujo coronario fisiológico, que es del 5% del gasto cardíaco total). El término microplejía significa que el equilibrio hídrico de la cardioplejía es insignificante. Toda la sangre extraída del oxigenador retorna al circuito de *bypass* por medio del seno coronario. El único volumen agregado durante la cardioplejía fue el volumen del agente cardiopléjico que se limita a unos pocos mililitros. Se describieron diversas ventajas durante la microplejía: en primer lugar, una mejora en el aporte de oxígeno debido al nivel más alto de hemoglobina en comparación con la relación clásica (4 volúmenes de sangre por un volumen

Tabla 1. Comparación del tiempo transcurrido hasta la extubación cuando el intervalo entre las cardioplejías se aumentó de 15 a 35 a 40 minutos.

	THE (horas) para CSTI de 15 minutos	THE (horas) para CSTI de 35 - 40 minutos
ATIV	9 ± 8	6 ± 5
T4	8 ± 6	5 ± 6
DCTAV	38 ± 70	10 ± 5
TGV	41 ± 29	11 ± 15

ATIV: alteraciones del tabique interventricular; CSTI: cardioplejía de sangre templada intermitente; DCTAV: defecto completo del tabique auriculoventricular; T4: tetralogía de Fallot; TGV: transposición de los grandes vasos; THE: tiempo hasta la extubación.

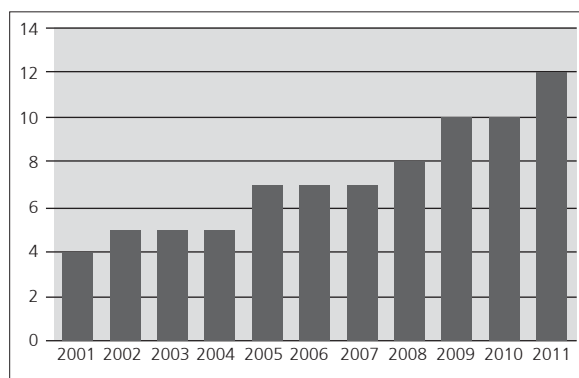


Figura 1. Cantidad de instituciones europeas que aplicaron cardioplejía de sangre templada intermitente desde 2001 hasta 2011.

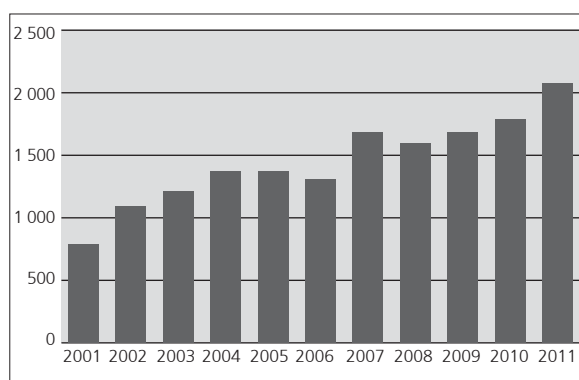


Figura 2. Cantidad de pacientes tratados mediante cardioplejía de sangre templada intermitente desde 2001 hasta 2011.

de cristaloides); segundo, una limitación de la sobrecarga de líquidos; tercero, una simplificación del suministro de cardioplejía y, por último, una mejora en la rentabilidad.⁴⁷

El único factor de la técnica de microplejía que se modificó fue el intervalo entre la inyección y las reinyecciones. Al comienzo, el intervalo de isquemia fue de 15 minutos, similar a lo recomendado durante la cirugía en los adultos. Progresivamente, el intervalo de isquemia se aumentó hasta 35 a 40 minutos, equivalente al intervalo utilizado durante la cardioplejía fría. Actualmente, utilizamos este intervalo de 35 a 40 minutos en cada paciente sin inconveniente alguno. La incidencia y el nivel de sostén inotrópico no se modificaron y, es más, el tiempo para la extubación es más corto cuando la cardioplejía se realiza cada 35 a 40 minutos que cuando se lleva a cabo cada 15 minutos (Tabla 1). Se encuentra en curso un estudio sobre el nivel máximo en sangre de troponina T (se espera que aparezca 12 horas después de la isquemia) luego de la cirugía con cardioplejía templada con los intervalos de isquemia prolongados que se utilizan actualmente de 35 a 40 minutos.

Debemos admitir nuestra sorpresa con la tolerancia de un período isquémico tan largo durante la cardioplejía templada. El primer hecho que debemos tener en cuenta es la disminución muy leve del consumo de oxígeno miocárdico obtenido por el enfriamiento de un corazón en paro, sin sobrecarga. Esta diferencia puede ser insignificante en las condiciones clínicas y, así, la tolerancia isquémica podría ser equivalente con la cardioplejía templada y fría. Otro factor protector puede estar relacionado con el concepto de preacondicionamiento. Hay una discrepancia, a menudo descrita en la bibliografía, entre la tolerancia de un período de isquemia prolongado en la cardioplejía templada, que claramente verificamos cada día, y la vulnerabilidad del miocardio pediátrico,⁴⁸⁻⁵⁰ pero nuestros resultados concuerdan con otros trabajos que demostraron una mejoría en la tolerancia del corazón neonatal a la isquemia.⁵¹⁻⁵³ Un estudio reciente comparó la cardioplejía templada y la fría con los valores del ATP intracelular en las biopsias miocárdicas secuenciales. Esta investigación demostró que la normotermia fue bien tolerada y se asoció con ausencia de lesión isquémica celular.⁵⁵

De acuerdo con nuestra experiencia, diversos centros europeos decidieron pasar de la cardioplejía fría a la templada (Figuras 1 y 2) y es importante resaltar que ninguno de los cirujanos que decidió implementar la cardioplejía templada en su centro volvió atrás.⁵⁵ También, hay unos pocos centros en Asia y Sudamérica en los cuales se implementó con eficacia esta técnica gracias a las misiones humanitarias. Las principales ventajas descritas durante la cardioplejía templada en pediatría son la estabilidad hemodinámica, el menor tiempo para la extubación y la menor duración de la internación en cuidados intensivos. Además, un hallazgo frecuente es la rentabilidad de esta técnica.

La cardioplejía es el principal componente de la protección miocárdica, pero algunos otros factores también son importantes, tres de los cuales serán analizados brevemente: el BCP, la cirugía, y la anestesia y las drogas.

BCP

La calidad de la perfusión es esencial para la protección de todos los órganos, y es así antes y después del clampeo transversal aórtico. Un avance reciente y significativo en la perfusión pediátrica es la eliminación o al menos la disminución en el uso de productos de sangre de banco. El circuito miniaturizado y el drenaje venoso asistido por vacío son útiles para limitar el uso de sangre.⁵⁶ Se demostró que el cebado sanguíneo disminuye la respuesta inflamatoria al BCP mediante dos mecanismos: un mecanismo pasivo, donde el nivel de marcadores inflamatorios está aumentado en el producto de sangre de banco, y un mecanismo activo, por el cual hay un incremento en la producción de marcadores inflamatorios luego de la transfusión de sangre.⁵⁷

Cirugía

La calidad de la cardioplejía está influida por la calidad de sus inyecciones y, por ejemplo, la insuficiencia aórtica es una de las limitaciones bien conocidas de la intervención. La calidad de la remoción del aire del corazón es otro factor importante dependiente del cirujano, pero es difícil de evaluar de manera exacta.

Anestesia y drogas

Es un axioma que las drogas anestésicas tienen efectos adversos sobre la hemodinamia y que una hemodinamia

estable y adecuada es cardioprotectora. Hay algunas drogas anestésicas específicas con efectos beneficiosos presuntos sobre el miocardio. El propofol preservó la estructura miocárdica y disminuyó la liberación de troponina I.⁵⁸ El sevoflurano se considera cardioprotector mediante sus efectos preacondicionantes y posacondicionantes^{59,60} y la asociación ketamina-dexmedetomidina es más eficiente que el sevoflurano-sufentanil en la disminución de la troponina I cardíaca después de la cirugía cardíaca.⁶¹

Perspectivas futuras

Las técnicas cardiopléjicas actuales son eficientes y seguras, pero aún queda campo para mejorar. El preacondicionamiento y el poscondicionamiento son dos formas de protección miocárdica, para las cuales se requieren más estudios clínicos para la cirugía cardíaca pediátrica. El preacondicionamiento es un fenómeno demostrado en los experimentos con animales durante la isquemia miocárdica recurrente. Luego de 5 a 15 minutos de oclusión arterial coronaria, hay una depresión de la función miocárdica en la zona reperfundida, aunque después de la oclusión arterial coronaria repetida las alteraciones miocárdicas no son acumulativas. En otras palabras, después de una oclusión coronaria, una segunda y tercera oclusiones no provocan más lesión miocárdica luego de un tiempo de reperfusión de 30 minutos.⁶² Es de destacar que en los perros que reciben múltiples dosis de cardioplejía templada o fría, la recuperación metabólica miocárdica y la recuperación funcional son similares.⁶³ Sin embargo, aún hay controversias acerca de la eficiencia clínica del preacondicionamiento.⁶⁴⁻⁶⁶ Un estudio aleatorizado, controlado y de pequeño tamaño que incluyó 37 pacientes pediátricos fue congruente con la eficiencia del preacondicionamiento isquémico remoto. En este estudio hubo una disminución en los requerimientos inotrópicos y de los niveles en sangre troponina I.⁶⁷ El poscondicionamiento es otro factor definido como períodos intermitentes de isquemia que alternan con la reperfusión aplicada después de un evento isquémico, por ejemplo durante la cirugía cardíaca luego del desclampeo aórtico. Este factor se consideró beneficioso luego de la corrección quirúrgica de la tetralogía de Fallot por dos grupos chinos.^{68,69}

La protección miocárdica de la solución cardiopléjica de HTK (histidina-triptófano-ketoglutarato) se introdujo recientemente en la cirugía cardíaca pediátrica.⁷⁰ Esta técnica tiene diversas desventajas: gran volumen de la solución cardiopléjica que produce hemodilución e hiponatremia, aumento del riesgo de convulsiones y el alto costo.⁷¹ Además, se cuestionan las ventajas de la solución cardiopléjica de HTK y se encontraron mayores niveles sanguíneos posoperatorios de marcadores isquémicos en comparación con la cardioplejía sanguínea fría intermitente.^{72,73}

Más interesante es la posibilidad de manipulación genética para incrementar la expresión de los genes citoprotectores y de supervivencia.⁷⁴

No intentamos exponer una lista exhaustiva de las modificaciones propuestas de la cardioplejía para muy pocos de los numerosos trabajos experimentales que se trasladan a la práctica clínica.⁷⁵

Conclusión

No hay consenso acerca de la calidad y la cantidad de cardioplejía que ofrece la mejor protección en la cirugía pediátrica. La microplejía sanguínea intermitente templada es una alternativa reciente a la cardioplejía intermi-

tente fría. Esta técnica es altamente eficaz aun con un tiempo prolongado de clampeo transversal aórtico y un intervalo extendido de cardioplejía de hasta 35 a 40 mi-

nutos. Sin embargo, aún se esperan datos basados en la evidencia que demuestren claramente la superioridad de una técnica sobre otra.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.salud.com

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

CCF, cardioplejía cristaloides fría; CSTI, cardioplejía sanguínea templada intermitente; BCP, *bypass* cardiopulmonar; HTK, histidina-triptófano-ketoglutarato; ATIV, alteraciones del tabique interventricular; DCTAV, defecto completo del tabique auriculoventricular; T4, tetralogía de Fallot; TGV, transposición de los grandes vasos; THE, tiempo hasta la extubación

Cómo citar este artículo

Durandy Y. Protección miocárdica en pediatría. *Salud i Ciencia* 20(5):498-503, May 2014.

How to cite this article

Durandy Y. Pediatric myocardial protection. *Salud i Ciencia* 20(5):498-503, May 2014.

Autoevaluación del artículo

Entre las diversas estrategias para la protección del miocardio en cirugía pediátrica, se destaca la cardioplejía sanguínea templada.

¿Cuál es el intervalo de tiempo óptimo entre dos inyecciones de cardioplejía sanguínea templada en pacientes pediátricos?

A, Diez minutos; B, Quince minutos; C, El más breve posible; D, El más prolongado posible; E, No se ha definido.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/124723

Bibliografía

- Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, Baker JB. Elective cardiac arrest. *Lancet* 269:21-22, 1955.
- Bentall HH, Dreyer B, Melrose DG. Arrest of isolated heart with potassium citrate. *Lancet* 270:555-559, 1957.
- Shiroishi MS. Myocardial protection the rebirth of potassium based cardioplegia. *Tex Heart Inst J* 26:71-86, 1999.
- Young WG, Sealy WC, Brown IW Jr et al. A method for controlled cardiac arrest as an adjunct to open heart surgery. *J Thorac Surg* 32:604-611, 1956.
- Willman VL, Cooper T, Zafiracopoulos P, Hanlon CR. Depression of ventricular function following elective cardiac arrest with potassium citrate. *Surgery* 46:792-796, 1959.
- Helmstworth JA, Kaplan S, Clark Jr LC, McAdams AJ, Mathews EC, Edwards FK. Myocardial injury associated with asystole induced potassium citrate. *Ann Surg* 149:200-206, 1959.
- Waldhausen JA, Braunwald NS, Bloodwell RD, Cornell WP, Morrow AG. Left ventricular function following elective cardiac arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 39:799-807, 1960.
- Björk VO, Fors B. Induced cardiac arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 41:387-394, 1961.
- McFarland JA, Thomas LB, Gilbert JW, Morrow AG. Myocardial necrosis following elective cardiac arrest induced with potassium citrate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 40:200-208, 1960.
- Buckberg GD, Towers B, Paglia DE, Mulder DG, Maloney JV. Subendocardial ischemia after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 64:669-684, 1972.
- Kahles H, Mezger VA, Hellige G, Spieckemann PG, Bretschneider HJ. The influence of myocardial edema formation on the energy consumption of the heart during aerobic and hypoxia. *Basic Res Cardiol* 77:158-169, 1982.
- Foglia RP, Steed DL, Folette DM, DeLand E, Buckberg GD. Iatrogenic myocardial edema with potassium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 78:217-222, 1979.
- Shaffer RF, Baumgarten CM, Damiano RJ Jr. Prevention of cellular edema directly caused by hypothermic cardioplegia: studies in isolated human and rabbit atrial myocytes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115:1189-1195, 1998.
- Folette DM, Steed DL, Foglia RP. Reduction on postischemic myocardial damage by maintaining arrest during initial reperfusion. *Surg Forum* 28:281-283, 1977.
- Folette DM, Steed DL, Foglia RP, Buckberg GD. Advantages of intermittent blood cardioplegia over intermittent ischemia during prolonged hypothermic aortic clamping. *Circulation* 58:1200-1209, 1978.
- Rosenkranz ER, Buckberg GD, Mulder DG, Laks H. Warm induction of cardioplegia with glutamate-enriched blood in coronary patients with cardiogenic shock who are dependent on inotropic drugs and intraaortic balloon support: initial experience and operative strategy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:507-518, 1983.
- Lichtenstein SV, Abel JG, Panos A, Slutsky AS. Long cross-clamp times with warm heart surgery. *Lancet* 1:1443, 1989.
- Lichtenstein SV, Abel JG, Panos A, Slutsky AS, Salerno TA. Warm heart surgery: experience with long cross clamp time. *Ann Thorac Surg* 52:1009-1019, 1991.
- Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 59:398-402, 1995.
- Robinson LA, Schwarz GD, Goddard DB, Fleming WH, Galbraith TA. Myocardial protection for acquired heart disease surgery: results of a national survey. *Ann Thorac Surg* 59:61-72, 1995.
- Amark K, Berggren H, Björk K et al. Blood cardioplegia provides superior protection in infant cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 80:989-994, 2005.
- Bilfinger TV, Moeller JT, Kurusz M, Grimson RC, Anagnostopoulos CE. Pediatric myocardial protection in the United States: a survey of current clinical practice. *Thorac Cardiovasc Surg* 40:214-218, 1992.
- Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL et al. Studies on the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating and arrested heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 73:87-94, 1977.
- Sakai T, Kuyhara S. Effect of rapid cooling on mechanical and electrical responses in ventricular muscle of the guinea pig. *J Physiol* 361:361-378, 1985.
- Monroe RG, Stran GH, LaFarge CG, Levy J. Ventricular performance pressure volume relationships and O₂ consumption during hypothermia. *Am J Physiol* 206:67-73, 1964.
- Archie JP, Kirklin JW. Effect of hypothermic perfusion on myocardial consumption and coronary resistance. *Surg Forum* 24:186-188, 1973.
- Bernhard WF, Schwarz HF, Mallick NP. Elective hypothermic cardiac arrest in normothermic animals. *Ann Surg* 153:43-51, 1961.
- Caputo M, Dihmis WC, Bryan AJ, Suleiman MS, Angelini GD. Warm blood hyperkalaemic reperfusion ("hot shot") prevents myocardial substrate derangements in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 13:559-564, 1998.
- Williams WG, Rebecky IM, Tibshirani RJ et al. Warm induction blood cardioplegia in the infant. A technique to avoid rapid cooling myocardial contracture. *J Thorac Cardiovasc Surg* 100:896-901, 1990.
- Cork RC, Azari DM, McQuenn KAK, Aufderheide S, Mitchell M, Naraghi M. Effect of esmolol given during cardiopulmonary bypass on fractional area of contraction from transesophageal echocardiography. *Anaesth Analg* 81:219-224, 1995.
- Fannelop T, Dahle GO, Matre K et al. Esmolol before 80 min cardiac arrest with oxygenated cold blood cardioplegia alleviates systolic dysfunction, an experimental study in pigs. *Eur J Cardiothorac Surg* 33:9-17, 2008.
- Roe BB. Warm blood cardioplegia: back to square one. *Ann Thorac Surg* 55:330-331, 1993.
- Guyton RA. Warm blood cardioplegia: benefits and risks. *Ann Thorac Surg* 55:1071-1072, 1993.
- Menasché P. Warm cardioplegia or aerobic cardioplegia? Let's call a spade a spade. *Ann Thorac Surg* 58:5-6, 1994.
- Ko W, Zelano J, Fahey AL, Berman K, Isom OW, Krieger KH. Ischemic tolerance of the arrested heart during warm cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg* 7:295-299, 1993.
- Lichtenstein SV, Naylor CD, Feindel CM et al. Intermittent warm blood cardioplegia. *Circulation* 92(II):341-346, 1995.
- Jacquet LM, Noirhomme PH, Van Dyck MJ et al. Randomized trial of intermittent antegrade warm blood versus cold crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 67:471-477, 1999.
- Isomura T, Hisatomi K, Sato T, Hayashida N, Ohishi K. Interrupted warm blood cardioplegia for coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 9:133-138, 1995.
- Ali IM, Kinley CE. The safety of intermittent warm blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg* 8:554-556, 1994.
- Franke UFW, Korsh S, Wittwer T et al. Intermittent antegrade warm myocardial protection compared to intermittent cold blood cardioplegia in elective coronary surgery- do we have to change? *Eur J Cardiothorac Surg* 23:341-346, 2003.
- Pelletier LC, Carrier M, Leclerc Y, Cartier R, Wesolowska E, Solymoss BC. Intermittent antegrade warm versus cold blood cardioplegia: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 58:41-49, 1994.
- Tulner SAF, Klautz RJM, Engbers FHM et al. Left ventricular function and chronotropic responses after normothermic cardiopulmonary bypass with intermittent antegrade warm blood cardioplegia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 27:599-605, 2005.
- Minatoya K, Okabayashi H, Shimada I et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia for CABG: extended interval of cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 69:74-76, 2000.
- Fan Y, Zhang AM, Xiao YB, Wenf YG, Hetzer R. Warm versus cold cardioplegia for heart surgery: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 37:912-919, 2009.
- Durandy Y, Hulin S. Intermittent warm blood cardioplegia in the surgical treatment of congenital heart disease: clinical experience with 1400 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133:241-266, 2007.

46. Durandy Y, Younes M, Mahut B. Pediatric warm open heart surgery and prolonged cross-clamp time. *Ann Thorac Surg* 86:1941-1947, 2008.
47. Menasché P. Blood cardioplegia: do we still need to dilute? *Ann Thorac Surg* 62:957-960, 1996.
48. Wittnich C, Belanger MP, Bandali KS. Newborn hearts are at greater "metabolic risk" during global ischemia-advantages of continuous coronary washout. *Can J Cardiol* 23:195-200, 2007.
49. Taggart DP, Hadjnikolas L, Wong K y col. Vulnerability of paediatric myocardium to cardiac surgery. *Heart* 76:214-217, 1996.
50. Taggart DP, Hadjnikolas L, Hooper J et al. Evidence of myocardial injury after pediatric cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:728-735, 1997.
51. Grice NW, Konishi T, Apstein CS. Resistance of neonatal myocardium to injury during normothermic and hypothermic ischemic arrest and reperfusion. *Circulation* 76(5 Pt 2): 150-155, 1987.
52. Bove EL, Gallagher KP, Drake DH et al. The effect of hypothermic ischemia on recovery of left ventricular function and preload reserve in the neonatal heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95:814-818, 1988.
53. Julia PL, Kofsky ER, Buckberg GD, Young HH, Bugyi HI. Studies of myocardial protection in the immature heart. I. Enhanced tolerance of immature versus adult myocardium to global ischemia with reference to metabolic differences. *J Thorac Cardiovasc Surg* 100:879-887, 1990.
54. Durandy Y. Warm pediatric cardiac surgery: european experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 18:386-395, 2010.
55. Poncelet AJ, van Steenberghe M, Moniotte S y col. Cardiac and neurological assessment of normothermia/warm blood cardioplegiavs hypothermia/cold crystalloid cardioplegia in pediatric cardiac surgery: insight from a prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 40:1384-1390, 2011.
56. Durandy Y. The impact of vacuum-assisted venous drainage and miniaturized bypass circuits on blood transfusion in pediatric cardiac surgery. *ASAIO J* 55:117-120, 2009.
57. Hickey E, Karamlou T, You J, Ungerleider RM. Effects of circuit miniaturization in reducing inflammatory response to infant cardiopulmonary bypass by elimination of allogeneic blood products. *Ann Thorac Surg* 81:2367-2372, 2006.
58. Lim HK, Halestrap AP, Angelini GD, Suleiman MS. Propofol is cardioprotective in a clinically relevant model of normothermic blood cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass. *Exp Biol Med* 230:413-420, 2005.
59. Fraädorf J, Huhn R, Weber NC y col. Sevoflurane-induced preconditioning: impact of protocol and aprotinin administration on infarct size and endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation in the rat heart in vivo. *Anesthesiology* 113:1289-1298, 2010.
60. Larsen JR, Sivesgaard K, Christensen SD, Hønge JL, Hasenkam JM. Heart rate limitation and cardiac unloading in sevoflurane post-conditioning. *Acta Anaesthesiol Scand* 56:57-65, 2012.
61. Riha H, Kotulák T, Brezina A y col. Comparison of the effects of ketamine-dexmedetomidine and sevoflurane-sufentanil anesthesia on cardiac biomarkers after cardiac surgery: an observational study. *Physiol Res* 61(1):63-72, 2012.
62. Lange R, Ware J, Kloner RA. Absence of cumulative deterioration of regional function during three repeated 5 to 15 minute coronary occlusions. *Circulation* 69:400-408, 1984.
63. Landymore RW, Marble AE, Fris J. Effect of intermittent delivery of warm blood cardioplegia on myocardial recovery. *Ann Thorac Surg* 57:1267-1272, 1994.
64. Perrault L, Menasché P, Bel A y col. Ischemic preconditioning in cardiac surgery: a word of caution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:1378-1386, 1996.
65. Landymore R, You J, Murphy T, Fris J. Preconditioning during warm blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg* 11:1113-1117, 1997.
66. Chello M, Mastroberto P, Patti G, D'Ambrosio A, Di Sciasco G, Covino E. Intermittent warm blood cardioplegia induces the expression of heat shock protein-72 by ischemic myocardial preconditioning. *Cardiovasc Surg* 11:367-374, 2003.
67. Cheung MM, Kharbada RK, Konstantinov IE y col. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol* 47:2277-2282, 2006.
68. Ji Q, Mei Y, Wang X y col. Effect of ischemic postconditioning in the correction of tetralogy of Fallot. *Int Heart J* 52:312-317, 2011.
69. Li B, Chen R, Huang R, Luo W. Clinical benefit of cardiac ischemic post conditioning in corrections of tetralogy of Fallot. *Interact Cardiovasc Thorac* 8:17-21, 2009.
70. Liu J, Feng Z, Zhao J, Li B, Long C. The myocardial protection of HTK cardioplegic solution on the long-term ischemic period in pediatric heart surgery. *ASAIO J* 54:470-473, 2008.
71. Kim JT, Park YH, Chang YE et al. The effect of cardioplegic solution-induced sodium concentration fluctuation on postoperative seizure in pediatric cardiaccardiac patients. *Ann Thorac Surg* 91:1943-1948, 2011.
72. Fannelop T, Dahle GO, Salminen PR y col. Multidose cold oxygenated blood is superior to a single dose of Bretschneider HTK-cardioplegia in the pig. *Ann Thorac Surg* 87:1205-1213, 2009.
- 73- Aarsaether E, Stentberg TA, Jakobsen Ø, Busund R. Mechanoenergetic function and troponin T release following cardioplegic arrest induced by St Thomas' and histidine-tryptophan-ketoglutarate cardioplegia-an experimental comparative study in pigs. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 9:635-639, 2009.
74. Depre C, Vatner SF. Cardioprotection in stunned and hibernating myocardium. *Heart Fail Rev* 12:307-317, 2007.
75. Bolli R, Becker L, Gross G y col. Myocardial protection at a crossroads: the need for translation in clinical therapy. *Cir Res* 95:125-134, 2004.



1980 - 2014

Use el Código Respuesta Rápida para acceder a siicsalud

El Código de Respuesta Rápida (CRR) permite enviar o copiar la revista completa o el artículo, caso clínico o entrevista de su elección.

Proceda de la siguiente manera:

- Enfoque la cámara de su teléfono móvil del tipo *Smartphone* (u otro dispositivo de mano con cámara y GPRS) al Código Respuesta Rápida (CRR) impreso en los informes, obtenga una foto de él o simplemente aguarde unos segundos.
 - El sistema lo llevará automáticamente a la página del artículo en www.siicsalud.com.
 - El CRR de Salud(i)Ciencia también puede ser leído, con un resultado similar, por las cámaras de su computadora portátil o la PC de escritorio.
 - Para facilitar el desempeño de su equipo utilice los programas gratuitos de lectura del CRR (**QR-code**, de acuerdo con las siglas del nombre en inglés) en <http://tinyurl.com/yzh2tc>.
- Para conocer otras aplicaciones sin cargo consulte <http://tinyurl.com/2bw7fn3> o <http://tinyurl.com/3ysr3me>.

La radioterapia en la recurrencia ipsilateral del cáncer de mama tras la preservación de la glándula

Radiotherapy in the treatment of ipsilateral breast tumor recurrence following breast conservation

Mark Trombetta

MD, System Director of Clinical Program Development; Associate Professor of Radiation Oncology Department of Radiation Oncology, Allegheny General Hospital, Pittsburgh, EE.UU.

Thomas Julian, MD, Allegheny General Hospital, Pittsburgh, Pensilvania, EE.UU.

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/125118

Recepción: 29/12/2012 - Aprobación: 25/1/2013
Primera edición, www.siicsalud.com: 18/4/2013

Enviar correspondencia a: Mark Trombetta,
Department of Radiation Oncology, Allegheny
General Hospital, PA 15212, Pittsburgh, EE.UU.
mtrombet@wpahs.org



+ Artículo en inglés, especialidades
médicas relacionadas, producción bi-
bliográfica y referencias profesionales
de los autores.

Abstract

Purpose: To provide an overview of the state of retreatment irradiation in the management of patients who develop ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR). **Materials and methods:** We reviewed the modern literature and correlated it with our extensive experience in retreatment of the breast in patients originally treated with lumpectomy and post-operative irradiation following IBTR. We report the updated results of our patients treated by low dose rate temporary interstitial implant (LDR), high dose rate (HDR) balloon brachytherapy, and three dimensional conformal radiotherapy (3-D CRT), and compare these to results reported by other authors. **Results:** A total of 42 patients have been treated on our protocol. With a mean follow up of 67.5 months (range 5-115 months), twenty-one of 22 LDR patients achieved local control at the time of last follow-up, or at the time of their death. The single patient who developed a second local recurrence was treated successfully with mastectomy. One of 15 HDR patients developed an inflammatory recurrence and was successfully treated by salvage mastectomy. All five 3-D CRT patients have retained their breasts. Two LDR patients developed localized skin breakdown. Five of 42 patients have expired with 3/5 succumbing to metastatic breast cancer. One patient died from chronic obstructive pulmonary disease, and one died from cardiac complications secondary to previous mantle radiotherapy. One patient developed a contralateral breast cancer. Long-term cosmetic results as defined by the Harvard cosmesis scale and the Allegheny General (AGH) modification were acceptable, and the AGH modification more accurately reported cosmetic changes. **Conclusions:** These long-term data suggest that repeat lumpectomy followed by repeat post-operative radiotherapy is feasible and may be an acceptable alternative to salvage mastectomy in patients who develop IBTR following conservation breast therapy. An improved cosmetic reporting system (the AGH modification) is required to more accurately identify post-retreatment cosmesis.

Key words: breast cancer, ipsilateral breast tumor recurrence, radiotherapy, breast conservation

Resumen

Objetivos: Brindar una revisión del retratamiento radiante en el enfoque de las pacientes con recurrencia ipsilateral del cáncer de mama (RICM). **Materiales y métodos:** se efectuó una revisión de la bibliografía reciente y se la correlacionó con nuestra amplia experiencia de retratamiento en pacientes tratadas en forma original con tumorectomía y radioterapia posoperatoria en el marco de una RICM. Se informan los resultados actualizados de nuestras pacientes tratadas con implante intersticial transitorios de baja dosis (LDR), braquiterapia con balón en altas dosis (HDR) o radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT) y su comparación con los resultados descritos por otros autores. **Resultados:** En total, 42 pacientes fueron tratadas según nuestro protocolo. Después de una media de seguimiento de 67.5 meses (intervalo de 5 a 115 meses), 21 de las 22 mujeres tratadas con LDR lograron control local después del último control o al momento del fallecimiento. La única paciente que presentó una segunda recurrencia local se trató de forma exitosa con mastectomía. Una de las 15 mujeres que recibieron HDR evolucionó con una recurrencia inflamatoria que se trató de forma exitosa con mastectomía de rescate. En las cinco pacientes tratadas con 3D-CRT se logró preservación mamaria. Dos de las pacientes que recibieron LDR presentaron disrupción cutánea localizada. Cinco de las 42 participantes murieron; tres casos se atribuyeron a cáncer mamario metastásico. Una de las pacientes falleció como consecuencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Otra enferma murió por complicaciones cardíacas de la radioterapia previa. En una de las pacientes se verificó aparición de cáncer de mama contralateral. Los resultados estéticos a largo plazo, definidos por la escala cosmética de Harvard y la modificación de Allegheny General Hospital (AGH) se consideraron aceptables. La escala AGH fue más precisa para notificar los cambios estéticos. **Conclusiones:** Estos datos a largo plazo permiten sugerir que la repetición de la tumorectomía y de la radioterapia posquirúrgica son factibles y podrían representar una alternativa a la mastectomía de rescate en las pacientes que evolucionan con RICM después de una cirugía de preservación mamaria. Se requiere un mejor sistema de cuantificación estética (escala AGH) para una identificación más adecuada del resultado cosmético posterior al retratamiento.

Palabras clave: cáncer de mama, recurrencia ipsilateral del cáncer de mama, radioterapia, preservación mamaria

Introducción

En la actualidad, se han superado los 20 años de seguimiento de los dos estudios independientes en fase III en los que se demostró la equivalencia entre la tumorectomía sucedida de radioterapia posoperatoria como terapia de elección para la conservación mamaria, en reemplazo de la mastectomía como tratamiento local principal,^{1,2} con tasas de fracaso terapéutico local de hasta el 14%.

En todo el mundo, la incidencia de cáncer de mama es superior a un millón de mujeres al año.³ Una tasa de recurrencia del 2% al 14% equivaldría de 20 000 a 140 000 casos de recurrencia ipsilateral de cáncer de mama (RICM); la mayor parte de estas pacientes podrían beneficiarse con un nuevo intento de preservación mamaria. Actualmente se acepta que la terapia convencional de la RICM es la mastectomía de rescate, para la cual se ha de-

mostrado un excelente índice de control local que supera el 90%,^{4,5} pero los resultados cosméticos y funcionales no son adecuados. Se han descrito efectos psicológicos y a largo plazo de la mastectomía, así como alteraciones emocionales y físicas posteriores. Ganz y colaboradores han demostrado una clara relación causal entre la mastectomía y las dificultades prácticas, así como con una imagen corporal subjetiva negativa.⁶

Rowland y colaboradores observaron que las mujeres sometidas a mastectomía con reconstrucción presentaban una mayor incidencia de repercusión negativa sobre su vida sexual (45.4%), contra el 29.8% de las pacientes tratadas mediante tumorectomía.⁷ Maunsell y colaboradores informaron que las mujeres jóvenes (menores de 40 años) eran afectadas de un modo significativamente menos negativo por la terapia de conservación mamaria, en comparación con la mastectomía.⁸

Los datos acerca de la radioterapia mamaria acelerada parcial (RMAP) han alcanzado una media mínima de seguimiento de 5 años en cinco estudios unicéntricos o multicéntricos.⁹⁻¹³ En todos esos ensayos se ha demostrado que la eficacia y la seguridad de la RMAP son equivalentes a las de la mastectomía. En dos informes adicionales con más de 10 años de seguimiento se comprobaron tasas de control local del 91% al 95% en relación con la RMAP.¹⁴⁻¹⁵ Estos datos conforman la información científica que fundamenta nuestra tarea en términos del retratamiento. En este artículo ofrecemos nuestros resultados y una revisión de la bibliografía.

Materiales y métodos

Entre enero de 1998 y mayo de 2011, en 42 pacientes con RICM en estadio Tis o T₁ se indicó radioterapia bajo internación a continuación de una nueva exéresis quirúrgica como alternativa a la mastectomía de rescate, en el marco de un protocolo aprobado por el Comité Institucional de Revisión. Tres de estas pacientes habían recibido en forma previa radioterapia con inclusión de los campos mamarios en asociación con irradiación axilar por neoplasias no mamarias (dos casos de linfoma de Hodgkin y un caso de linfoma no Hodgkin). Estas mujeres se incluyeron en este grupo de retratamiento debido a que las neoplasias surgieron en la región axilar y en el contexto de un área anatómica que recibió dosis completas de radiación local (no menos de 4 500 cGy) y, de otro modo, hubieran sido candidatas a la mastectomía. En todas las participantes con diagnóstico inicial de cáncer de mama había fracasado el tratamiento con tumorectomía y radioterapia externa posoperatoria del volumen mamario (4 500 a 5 040 cGy); en 21 pacientes se había indicado una dosis de refuerzo sobre el lecho tumoral (1 000 a 2 000 cGy).

La mediana de edad al momento del diagnóstico original para todo el grupo era de 55.5 años (intervalo de 25 a 89 años). El promedio del tiempo transcurrido hasta la recaída era de 10.6 años (intervalo de 0.4 a 46.0 años). Cinco mujeres recibieron inicialmente quimioterapia sistémica (incluidas las dos pacientes con linfoma de Hodgkin) y un total de 27 participantes habían sido tratadas al menos con un modulador hormonal (tamoxifeno, anastrozol o ambos) en alguna etapa. Una paciente fue tratada con trastuzumab además de la quimioterapia sistémica. En 24 mujeres la recurrencia surgió a menos de 1 cm del tumor original, en cinco casos fue en algún sitio, en otras 13 se describió en una localización no determinada en comparación con el tumor inicial y en las tres pacientes restantes la neoplasia surgió en el tejido

mamario previamente irradiado como tratamiento de un linfoma. Aunque estas mujeres no evolucionaron con una típica RICM, se incluyeron en esta cohorte de estudio dado que se diagnosticó un cáncer de mama sobre un área mamaria irradiada en forma previa. Como criterio de inclusión, se consideró la ausencia de metástasis a distancia o de adenopatías regionales documentadas al examen físico, la radiografía de tórax, la tomografía computarizada (TAC), la gammagrafía ósea y un análisis de laboratorio sérico exhaustivo. En la única paciente con enfermedad metastásica antes del implante se había indicado quimioterapia en altas dosis y trasplante de médula ósea, las cuales constituían el tratamiento de elección al momento del diagnóstico. En esta enferma se había comprobado clínicamente la ausencia de enfermedad en los dos años previos a la aparición de la RICM y no se verificó la presencia de afección a distancia.

A partir de 2004, se realizaron en forma preoperatoria imágenes por resonancia magnética en todas las pacientes antes de la repetición de la tumorectomía; no se incluyeron en el estudio participantes con sospecha de enfermedad diseminada o lesiones mamarias contralaterales confirmadas por mamografía, ecografía o resonancia magnética.

A todas las pacientes se les informó con claridad que la mastectomía de rescate constituía el tratamiento convencional. En 11 mujeres, el implante se realizó al momento de la nueva tumorectomía, en forma posterior a la exéresis de la recurrencia tumoral. En estos casos, se requirieron márgenes negativos en la pieza quirúrgica demostrados por congelación. Se demostró la negatividad de todos los márgenes quirúrgicos en la evaluación patológica final antes de la colocación de los catéteres de braquiterapia. Se definió como margen final negativo de resección la ausencia de tumor en los límites de la pieza quirúrgica, de acuerdo con las recomendaciones del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP). Desde el comienzo del estudio, se decidió el tratamiento con radioterapia a dosis plena (dosis de 4 500 cGy para los implantes intersticiales transitorios de baja dosis [LDR], 3 400 cGy para la braquiterapia de alta dosis con balón [HDR] y 3 850 cGy para la radioterapia conformacional tridimensional [3D-CRT]), en oposición a la terapia de dosis escalonada. De todos modos, una paciente tratada con HDR recibió sólo 3 000 cGy en diez dosis de dos aplicaciones diarias dada la fragilidad de la piel mamaria y su avanzada edad (89 años).

En la Tabla 1 se informa la histología original y la de las recurrencias. Se utilizaron grapas quirúrgicas para identificar el lecho tumoral por métodos radiográficos; sin embargo, este abordaje se consideró innecesario para las imágenes por TAC de alta resolución, en la cual se reveló el lecho tumoral en forma muy precisa en el período posquirúrgico inmediato. Por lo tanto, este requisito fue descartado.

Técnica quirúrgica y planificación de los implantes LDR

Se efectuaron implantes en el lecho tumoral en las 22 pacientes que recibieron terapia intersticial de tipo LDR mediante catéteres de poscarga en el volumen clínico, definido como el lecho tumoral o el seroma de la cavidad con un margen no menor de 1 cm. Después de la reevaluación de la técnica en el contexto de los efectos adversos dermatológicos agudos de grado III de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, versión

Tabla 1. Clasificación histológica de las recidivas.

Histología original	Histología de la recurrencia	n
CDI	CDI	15
CDI	CDIS	4
CDI	CLI	1
CLI	CLI	1
CLI	CDI	1
CLI	CDIS	1
CDIS	CDIS	11
CDIS	CDI	4
CS	CS	1
LH	CDI	2
LNH	CDIS	1

CDI: carcinoma ductal infiltrante; CDIS: carcinoma ductal *in situ*; CLI: carcinoma lobular infiltrante; CS: carcinosarcoma; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no Hodgkin.

3.0),¹⁶ la estrategia LDR se modificó por medio de la limitación del implante de las semillas de braquiterapia en los catéteres con una profundidad mínima de 1 cm por debajo de la piel para reducir la dosis cutánea total. Con la actualización de la versión 4.0 de la CTCAE, se utilizó un espacio de 1.5 cm entre los catéteres coplanares adyacentes, con planos adyacentes de separación de 1 cm. En 20 de las 22 pacientes que recibieron LDR, el volumen de implante se confirmó mediante TAC con reconstrucción tridimensional para analizar los parámetros volumétricos. En los otros dos casos, el cálculo se realizó mediante radiografía ortogonal, dado que la estimación de la dosimetría por TAC no estaba aún disponible. Se implantó iridio 192 (media de actividad de 0.62 mg-Ra-Eq) en un procedimiento de poscarga con las pacientes internadas, para lograr una dosis total de 4 500 a 5 000 cGy (intervalo de 4 500 a 5 530 cGy). El promedio del V_{100} (volumen que recibe el 100% de la dosis) era de 105.44 cm³ (intervalo de 36 a 260 cm³). La media del V_{150} se estimó en 29.78 cm³ (intervalo de 0 a 105 cm³) y la del V_{200} era de 7 cm³. El promedio de la duración de la internación fue de 4.5 días.

Técnica y planificación de los implantes HDR

Las pacientes que recibieron HDR fueron tratadas de acuerdo con los parámetros para terapia *de novo* propuestos por el protocolo B-39 del BSABP.¹⁷ Todas las mujeres recibieron una dosis de 3 400 cGy en dos fracciones diarias de 340 cGy, administradas con intervalos mínimos de 6 horas. La dosis se prescribió a una distancia de 1 cm del balón de superficie. El volumen de prescripción se definió de acuerdo con el protocolo B-39, para excluir la pared torácica (incluidos los músculos pectorales) y a una distancia de 5 mm desde la superficie cutánea si estas estructuras se localizaban en la proximidad del balón para proteger las costillas y la piel, en ese orden. Esta definición corresponde al protocolo *Planning Tumor Volume for Evaluation* (PTV_EVAL). En todas las pacientes se efectuó una planificación tridimensional del volumen de tratamiento.

Técnica y planificación de la 3D-CRT

La radioterapia externa se administró también de acuerdo con los parámetros para el tratamiento *de novo* de acuerdo con los estándares B-39.¹⁷ Todas las pacientes recibieron una dosis planificada de 3 850 cGy en dos fracciones diarias de 385 cGy, administradas con inter-

Tabla 2. Harvard/NSABP Breast Cosmesis Grading Scale.*

I. Excelente. En comparación con la mama no tratada, existe diferencia nula o mínima en el tamaño o la forma de la mama intervenida. La textura de ambas mamas es similar o apenas diferente. Puede verificarse engrosamiento, tejido de cicatrización o acumulación hídrica que no alcanzan para modificar la apariencia.
II. Buena. Hay escasa diferencia en la forma o el tamaño de la mama intervenida en comparación con la contralateral o con la apariencia original de la mama tratada. Puede persistir leve enrojecimiento u oscurecimiento. El engrosamiento o el tejido de cicatrización sólo provoca leves cambios en la forma o el tamaño.
III. Regular. Se reconocen diferencias evidentes en la forma y el tamaño de la mama intervenida. Estos cambios comprometen no más de un cuadrante de la mama. Pueden observarse niveles moderados de engrosamiento o tejido cicatrizal en la piel y la mama, así como cambios de coloración reconocibles.
IV. Mala. Acentuado cambio en la apariencia de la mama intervenida, con compromiso de más de un cuadrante de tejido mamario. Los cambios cutáneos pueden ser evidentes y deletéreos para la apariencia mamaria. Pueden observarse niveles graves de cicatrización y engrosamiento que alteran de modo destacado la apariencia de la mama.

* Protocolo B-39 (formulario COS 40) del NSABP.

Tabla 3. Criterios *Allegheny General Modification* de la escala Harvard/ NSABP.

A0 (X). "X" constituye el nivel estético de acuerdo con la escala Harvard/ RTOG/NSABP en la etapa previa a la repetición de la cirugía y la terapia radiante.
A1. En comparación con el estadio A0, existe diferencia nula o mínima en el tamaño o la forma de la mama intervenida. La textura de ambas mamas es similar o apenas diferente. Puede verificarse engrosamiento, tejido de cicatrización o acumulación hídrica que no alcanzan para modificar la apariencia.
A2. En comparación con el estadio A0, hay escasa diferencia en la forma o el tamaño de la mama intervenida en comparación con la contralateral o con la apariencia original de la mama tratada. Puede persistir leve enrojecimiento u oscurecimiento. El engrosamiento o el tejido de cicatrización sólo provocan leves cambios en la forma o el tamaño.
A3. En comparación con el estadio A0, se reconocen diferencias evidentes en la forma y el tamaño de la mama intervenida. Estos cambios comprometen no más de un cuadrante de la mama. Pueden observarse niveles moderados de engrosamiento o tejido cicatrizal en la piel y la mama, así como cambios de coloración reconocibles.
A4. En comparación con el estadio A0, se observa acentuado cambio en la apariencia de la mama intervenida, con compromiso de más de un cuadrante de tejido mamario. Los cambios cutáneos pueden ser evidentes y deletéreos para la apariencia mamaria. Pueden observarse niveles graves de cicatrización y engrosamiento que alteran de modo destacado la apariencia de la mama.
(El puntaje inicial debe incluir el nivel A0 (X) y todas las puntuaciones posteriores deben señalarse con los valores iniciales y posteriores a la intervención [por ejemplo: A1-A1 para un excelente resultado estético previo y posterior al retratamiento]. El puntaje inicial para este mismo ejemplo podría ser A1-AX para informar que se desconoce la puntuación a futuro).

valos mínimos de 6 horas. En estas mujeres, el volumen tumoral clínico se definió en principio como el lecho de exéresis del tumor, que podía consistir en un seroma o en aire expandido en forma uniforme por 15 mm. Finalmente, se agregó un volumen adicional de 10 mm al volumen clínico para dar lugar al volumen planificado total. De un modo similar al empleado en las pacientes tratadas con braquiterapia con balón, el volumen de prescripción se modificó en función del protocolo B-39 para excluir la pared torácica total y a una distancia de 5 mm de la superficie cutánea si estas estructuras se encontraban en la proximidad de las costillas o de la piel mamaria, respectivamente. Esta estrategia de evaluación para planificación del volumen correspondía al protocolo PTV_EVAL. Al igual que con otros modelos, en la planificación se utili-

zaron técnicas de volumetría tridimensional en todas las pacientes.

Los resultados estéticos fueron evaluados por los médicos tratantes mediante los criterios Harvard/NSABP¹⁸ (Tabla 2) y *Allegheny General Modification*¹⁹ ([AGM]; Tabla 3). Hemos elaborado la AGM a partir de la escala original Harvard/NSABP para clasificar de modo más apropiado el efecto cosmético de las mamas sometidas a retratamiento. En esta modificación se cuantifican los resultados estéticos después de la nueva cirugía por medio de la estimación de un puntaje basal, con el fin de evaluar de mejor manera la repercusión de la reiteración de la radioterapia.

Resultados

Cuarenta de 42 pacientes (95%) estaban libres de enfermedad local, con una mediana de seguimiento de 67.5 meses (intervalo de 5 a 115 meses). En dos mujeres se observó disrupción de la herida después de la nueva tumorectomía y del implante intersticial, con subsecuente cicatrización por primera intención. La técnica se modificó de acuerdo con la descripción anterior para reducir la dosis cutánea. Tras esta modificación, ninguna paciente evolucionó con complicaciones de grado 3. No se identificaron correlaciones entre la toxicidad aguda y el pronóstico estético final.

Una de las pacientes presentó una segunda RICM a los 23 meses del implante. Esta mujer fue tratada inicialmente en 1990 con tumorectomía y radioterapia posoperatoria de todo el volumen mamario (5 040 cGy), con un refuerzo adicional del lecho tumoral de 1 440 cGy. Su segunda RICM ocurrió en el centro geográfico del volumen de alta dosis del cuadrante superoexterno de la mama, con administración de 5 500 cGy (V_{110}) durante el implante intersticial. Los márgenes de la resección eran negativos y no se observó extensión intraductal. La histología correspondía a carcinoma ductal, tanto en la etapa inicial como en la recurrencia. No obstante, sólo se demostró comedonecrosis en la recurrencia. La paciente se trató en forma exitosa con mastectomía simple de rescate y continúa libre de enfermedad después de ocho años de la cirugía.

La otra mujer que evolucionó con recurrencia presentó originalmente un carcinoma ductal infiltrante (CDI) de grado nuclear intermedio (lesión inicial de 1 cm), mientras que la recurrencia consistía en un CDI de 2 cm que surgió nueve años después. La nueva recurrencia era un carcinoma inflamatorio aparecido en el campo de radiación. En esta paciente se observaron metástasis cerebrales y óseas.

En una de las participantes se comprobó necrosis grasa sucedida de una mastitis fulminante que requirió una mastectomía simple; no se identificó tejido tumoral en la pieza quirúrgica.

Dos de las pacientes murieron por metástasis diseminadas a los 17 y a los 24 meses de la colocación de los implantes, respectivamente. Una de ellas presentó metástasis antes de la braquiterapia, pero había sido evaluada como paciente libre de enfermedad por dos años tras la indicación de quimioterapia en altas dosis y trasplante autólogo de médula ósea antes de la colocación del implante; estos recursos constituían el tratamiento de elección para ese entonces. La segunda mujer evolucionó con metástasis cerebrales (sin confirmación histológica, pero con sospecha de cáncer de mama) a los 24 meses de los implantes de braquiterapia.

Una tercera paciente falleció por insuficiencia respiratoria 12 meses después del implante, como consecuencia de complicaciones relacionadas con enfermedad pulmo-

nar obstructiva crónica de larga evolución. En la TAC realizada inmediatamente antes de la muerte no se demostraron anomalías pulmonares que permitieran sospechar enfermedad actínica. Todas las enfermas que murieron no presentaban fracaso de la terapia local al momento del deceso. Cuando las mujeres que fallecieron por enfermedad temprana se excluyeron del análisis, la media de seguimiento se incrementó de 67.5 meses a 74 meses. Una de las participantes presentó cáncer de mama contralateral que fue tratado de forma exitosa con cirugía mamaria local de preservación.

Pacientes tratadas con LDR

Al finalizar el seguimiento, se calculó el puntaje estético de las pacientes tratadas con LDR (escala Harvard/NSABP; Tabla 2), considerado de grado 1 en 13 casos, de grado 2 en seis mujeres, y de grado 3 en otras tres enfermas. Ninguna de las pacientes recibió un puntaje de grado 4. Las dos participantes con disrupción cutánea significativamente más grave se categorizaron con un resultado estético de grado 2 cuando se completó la cicatrización. Se informaron telangiectasias en cinco pacientes. En cinco mujeres se verificaron peores resultados cosméticos después de la radiación, que se demostraron de mejor forma mediante la escala AGM (Tabla 3). Dos mujeres presentaron un resultado estético de grado A_1 - A_2 , mientras que otras tres se clasificaron como de grado A_2 - A_3 . Todos los resultados estéticos se estabilizaron a los 2 a 2.5 años posteriores al implante. En nuestra evaluación de las pacientes con un puntaje cosmético final de 3 puntos, verificamos que ambas mujeres presentaban escaso parénquima mamario para colocar los implantes antes del procedimiento. Se llevó a cabo una encuesta verbal de las 22 participantes a los 6 meses y al año después del implante; todas se encontraban satisfechas con la realización del procedimiento de preservación mamaria, en comparación con la mastectomía, incluida la paciente que evolucionó con una nueva RICM.

Pacientes tratadas con HDR

Ninguna de las participantes tratadas con HDR evolucionó con un eritema superior al grado 1 a nivel local. Siete de las 13 enfermas que recibieron braquiterapia con balón presentaron un puntaje estético final (escala Harvard/NSABP) de 1, otras tres de grado 2, y las restantes tres tenían una puntuación de grado 3. Cuando se aplicó la escala AGM, sólo se verificaron resultados estéticos adversos en una de las pacientes (A_2 - A_3).

Pacientes tratadas con 3D-CRT

Ninguna de las mujeres tratadas con 3D-CRT presentó un eritema superior al grado 1 en la región mamaria. En tres de las cinco pacientes tratadas con 3D-CRT se observó un puntaje estético final (escala Harvard/NSABP) de 2 puntos, mientras que dos mujeres evolucionaron con 3 puntos. Cuando aplicamos la escala AGM, ninguna de las participantes presentó deterioro en términos cosméticos.

En forma independiente del tratamiento y de la evolución (control local, fracaso local, efectos adversos agudos de grado 3), todas las pacientes estaban complicadas con la elección de la técnica de retratamiento y sólo una de ellas señaló que no optaría por tratarse nuevamente en otra ocasión, debido a los resultados estéticos de grado 3.

Discusión

Para las pacientes que evolucionan con cáncer de mama sobre un territorio mamario previamente irradiado, el

tratamiento aceptado es la mastectomía de rescate con reconstrucción o sin ella, que se asocia con excelentes tasas locales de recurrencia.^{5,19,20} La histología del tumor primario o de la recurrencia no parecen generar repercusiones en términos de la opción de rescate. Las pacientes sometidas a una mastectomía de rescate se ven obligadas a optar por una opción mutilante. Aquellas que eligen una cirugía reconstructiva requieren cirugías prolongadas y, en ocasiones, múltiples. Si bien la reconstrucción se asocia con resultados cosméticos aceptables, nunca son similares a los de la mama original. Las mujeres en quienes se efectuó una mastectomía, aun con reconstrucción, refieren repercusiones significativas sobre su calidad de vida.^{6,7} Muchas RICM son lesiones pequeñas al momento de su identificación durante el seguimiento de las mujeres que han padecido un cáncer de mama, dado que estas pacientes son controladas de modo más meticuloso, por lo cual el umbral de intervención diagnóstica y terapéutica es más reducido.

En un estudio de una cohorte de pacientes con recurrencias, un autor subdividió las participantes según la histología (invasiva contra no invasiva).²¹ Virtualmente, todas las mujeres con lesiones invasivas iniciales volvieron a presentar este tipo de tumores, mientras que aquellas con una RICM posterior a un tratamiento de preservación para un CDI recurrieron con un nuevo CDI. No se identificaron diferencias en la supervivencia o el control local. En nuestro grupo de pacientes no se advirtió entre patrón de recurrencias. Muchos autores han descrito la presentación sincrónica de RICM con metástasis en otros órganos, la cual se observa en el 5% a 15% de las pacientes.²²⁻²⁴ En estas mujeres se requiere una comparación cuidadosa de la relación entre los riesgos y los beneficios en relación con la calidad y la expectativa de vida, contra la realización de los extensos procedimientos de reconstrucción. Ya que muchas pacientes con cáncer de mama metastásico pueden vivir durante años, la presencia de metástasis no excluye a estas mujeres de la posibilidad de reconstrucción o incluso de repetidos intentos de preservación mamaria.

Opciones aceptadas para la RICM

Repetición de la exéresis quirúrgica. Muchos autores han informado los resultados del tratamiento efectuado sólo con una nueva exéresis. Salvadori y colaboradores señalaron tasas de recurrencia local posterior a la RICM tratada con nueva exéresis del 19%, en comparación con un 4% en las mujeres tratadas con mastectomía de rescate, sin diferencias en la supervivencia libre de enfermedad.²⁵ Otros autores han informado tasas de recurrencia local del 35% en pacientes con RICM posterior a la cirugía de preservación mamaria asociada con radioterapia.²² Los investigadores japoneses del *Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases* efectuaron tratamiento de rescate en 11 mujeres, con repetición de tumorectomía como única terapia en 30 pacientes.²⁶ Nueve de estas 30 enfermas presentaron una segunda recurrencia local dentro de los tres años. La tasa de supervivencia global a los cinco años fue del 90%.

La repetición de la tumorectomía se asocia con limitaciones. Dado que el volumen del tejido removido se incrementa de forma exponencial con el aumento de los márgenes lineales de resección, el requerimiento marginal puede dar lugar a resultados estéticos subóptimos. Debido a que el volumen se relaciona con el cubo del radio de la cavidad (volumen de una esfera: $4/3 \times \pi \times \text{cubo del radio}$), las pequeñas diferencias lineales se magnifican

en grandes diferencias de volumen. En las pacientes que se someten a resecciones repetidas, incluso los pequeños aumentos volumétricos pueden inducir malos resultados estéticos.

Mastectomía de rescate. El tratamiento convencional de la RICM posterior a una cirugía de preservación mamaria con irradiación es la mastectomía de rescate. En estudios con una cantidad relativamente grande de pacientes con RICM ($n > 100$), la media de las tasas de fracaso local fue menor de 10%.^{20,21,25,27,28} Con los avances en las técnicas de reconstrucción, como la cirugía oncoplástica y el uso de colgajos, así como con el mayor uso de expansores tisulares e implantes mamarios con siliconas o solución fisiológica, la mastectomía de rescate se considera aún una opción viable.

Repetición de la radioterapia externa. Algunos de los primeros retratamientos de las RICM con radioterapia involucraban la administración de irradiación externa posterior a la cirugía de preservación. En una publicación inicial se informó la supervivencia libre de enfermedad a los seis años de un caso clínico de RICM tratado mediante exéresis amplia con radioterapia externa posoperatoria.²⁹ En una cohorte con mayor cantidad de pacientes en la universidad de Pittsburgh (Deutsch y colaboradores),³⁰ 39 mujeres evolucionaron con RICM, las que habían sido tratadas originalmente con cirugía de preservación con radioterapia con 4 500 a 5 040 cGy en fracciones de 180 a 200 cGy. Cinco pacientes presentaron márgenes positivos de resección al momento de la nueva irradiación. Estas mujeres recibieron 5 000 cGy adicionales (en fracciones de 200 cGy) de radioterapia externa con fotones o electrones. Ocho pacientes (20.5%) presentaron una segunda RICM; tres de estas recurrencias se ubicaban en el mismo cuadrante mamario que la RICM original. Tanto los médicos tratantes como las enfermas estaban satisfechos con los resultados estéticos.

Braquiterapia como segunda radioterapia. Muchos autores comunicaron resultados del retratamiento con LDR y señalaron tasas aceptables de control local y de resultados cosméticos en pacientes adecuadamente seleccionados.^{15,19,31} Chadha y colaboradores publicaron datos sobre el uso de dosis escalonadas y demostraron un control local libre de mastectomía en el 93% de las pacientes (14 de 15 casos) durante una mediana de seguimiento de 36 meses.³¹ Las primeras seis mujeres recibieron LDR en una dosis de 3 000 cGy antes de la titulación de la dosis a 4 500 cGy, después de demostrar toxicidad aceptable en la cohorte inicial. Se informó un solo caso de repetición de la recurrencia en una enferma tratada con la dosis inicial de 3 000 cGy. Estos resultados son comparables a los de nuestra cohorte más numerosa y uniforme.

Hannoun-Levi y colaboradores describieron su experiencia con 69 pacientes que evolucionaron con RICM tras la terapia de preservación.³² Veinticuatro mujeres recibieron 30 cGy, mientras que en las restantes se administró una dosis total sobre el lecho tumoral de 45 a 50 Gy mediante el uso de hilos de iridio 192. Sólo 11 pacientes (16%) presentaron una segunda RICM después de una mediana de seguimiento de 50 meses. Sin embargo, no se clasificaron los resultados estéticos de acuerdo con los criterios de Harvard/NSABP. Las complicaciones a largo plazo incluyeron fibrosis, retracción, telangiectasias o necrosis en 50 pacientes. Los autores señalaron que la tasa de complicaciones de alto grado se incrementaba con la administración de dosis totales (radioterapia externa previa y recurrencias) superior a 100 Gy (4% contra 32.5%; $p = 0.005$). Además, se describieron tasas más elevadas

de recurrencia local en el subgrupo de pacientes con menor dosis total (43.8% contra 5.3%). Ese ensayo incluyó la cohorte más numerosa publicada en la actualidad.

Recientemente hemos combinado nuestros datos de tratamiento con LDR con aquellos de los investigadores del *Beth Israel Hospital*.³³ En el análisis de los datos combinados se obtuvo una cohorte numerosa, con tasas de supervivencia libre de mastectomía de 94.4% y de supervivencia global de 87.9% a los cinco años. En nuestra publicación inicial sobre terapia intersticial, se demostró la eficacia y seguridad en una cohorte no aleatorizada de pacientes consecutivos con una media de seguimiento de 35 meses.¹⁹ Otros autores han confirmado nuestros resultados con la aplicación de esquemas escalonados de dosificación;^{31,32} sin embargo, nuestro grupo de LDR constituye la mayor cohorte tratada mediante parámetros uniformes de dosis completas. Nuestros datos obtenidos después de una mediana de seguimiento de 67.5 meses fundamentan la aplicación de la radioterapia con LDR como un tratamiento estandarizado alternativo de las RICM. Existe baja probabilidad de cambios en los resultados estéticos en esta cohorte de tratamiento con LDR, ya que se alcanza estabilidad hacia los 2 a 2.5 años a partir de la braquiterapia, de acuerdo con nuestra experiencia.

La radioterapia indicada como tratamiento para la RICM, en lugar de la nueva exéresis, fue descrita por Petrovich y colaboradores.³⁴ Nueve pacientes definidas por los autores como "no candidatas a la terapia quirúrgica y con pocas probabilidades de beneficiarse de la sola radioterapia" fueron tratadas con la combinación de braquiterapia con LDR e hipertermia intersticial con microondas, con una media de dosis de terapia radiante de 25 a 50 Gy. Siete pacientes experimentaron una respuesta completa, definida como la regresión continua del tumor mantenida por no menos de 30 días. No se determinaron datos significativos en términos de supervivencia en este estudio en fase I-II.

Hannoun-Levi y colaboradores han publicado recientemente sus resultados acerca de la terapia con HDR intersticial.³⁵ Cuarenta y dos pacientes recibieron braquiterapia intersticial con HDR, constituida por 34 Gy en 10 fracciones administradas en cinco días consecutivos. Si bien esa cohorte fue, en general, de mayor edad que la nuestra (medianas de 65 contra 55 años), el intervalo hasta la aparición de recurrencia desde la finalización de la terapia hasta la aparición de RICM a los 11 años. La tasa de control local fue de 97% después de una mediana de seguimiento de 21 meses. Si bien el período de seguimiento no fue lo suficientemente extenso para validar la estabilidad del control local, se considera apropiado para evaluar los efectos adversos agudos y los resultados estéticos a largo plazo. Los efectos agudos se percibieron como aceptables y tanto el resultado cosmético definido por los médicos como la satisfacción de las pacientes fueron muy elevados.

La braquiterapia con dosis pulsadas (PDR) ha sido mencionada recientemente como retratamiento posterior a la repetición de la tumorectomía.³⁶ Kaumer-Domer y colaboradores informaron 39 casos de terapia ya sea con exéresis amplia (n = 15) o cirugía de preservación tisular (n = 24). Luego de la cirugía, se indicó a todas las pacientes PDR con un total de 50.1 Gy, con dosis fraccionadas de 0.6 a 1.0 Gy (media de 0.8 Gy) en intervalos horarios. La dosis se estimó para un volumen que incluía un margen de 2.0 cm alrededor del lecho tumoral, con la excepción de la piel en un margen no menor de 5 mm desde el implante. Después de una media de seguimiento

de 57 meses, la tasa de control local a los cinco años era de 93%. Sólo 24 pacientes se evaluaron en términos de morbilidad, resultados estéticos y calidad de vida; solamente cuatro de esas 24 mujeres presentaron efectos adversos tardíos. Los resultados estéticos se clasificaron como excelentes o buenos en el 37% de las mujeres, de acuerdo con dos evaluadores independientes, si bien no se especificó la escala cosmética de valoración.

A partir de la aparición de los catéteres de braquiterapia con balón, en 2002, comenzamos a utilizar estos equipos en pacientes con RICM y hemos informado nuestros resultados iniciales,³⁷ con expansión de nuestra experiencia junto al uso de 3D-CRT en un estudio posterior.³⁸ Ambas cohortes de pacientes están incluidas en el ensayo combinado antes presentado.

Sobre la base de los primeros datos, el *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) ha iniciado el protocolo 1014 para el estudio del retratamiento radiante mamario parcial.³⁹ En este protocolo se aplica 3D-CRT hiperfraccionada, con 4 500 cGy distribuidos en fracciones de 150 cGy en dos dosis diarias.

Aunque el sistema de puntuación Harvard/NSABP ha sido utilizado en forma tradicional para cuantificar los resultados estéticos posteriores al tratamiento de *novi*¹⁸ (Tabla 3), consideramos esta escala como un método limitado para la descripción cosmética en las pacientes retratadas. Por lo tanto, se elaboró la modificación AGM a partir de los criterios de Harvard¹⁹ (Tabla 3). Este sistema de puntuación se diferencia de la escala Harvard por la incorporación de un puntaje cosmético inicial previo a la nueva irradiación y de un puntaje final después del segundo procedimiento de conservación; así, el puntaje estético es más preciso para reflejar los efectos cosméticos del retratamiento a largo plazo. La puntuación estética posquirúrgica de *novi* en nuestra institución es de grado 1 (Harvard/SSABP) después de la tumorectomía inicial. Sin embargo, la degradación de los resultados estéticos en el retratamiento se demostró con mayor certeza mediante la modificación AGM en seis pacientes. Dado que en tres mujeres se informó un puntaje estético de 2 puntos y en otras dos se calculó en 3 puntos (una puntuación de 3 se considera estéticamente regular), la modificación AGM se considera relevante para la evaluación de los resultados cosméticos finales, así como una orientación para la selección de pacientes para el retratamiento. Sugerimos que en las mujeres que se presentan para un nuevo tratamiento de preservación debería proyectarse un puntaje posquirúrgico no mayor de 2 para lograr resultados cosméticos satisfactorios finales. Recomendamos criterios específicos de selección para todas las mujeres en quienes se considera la realización de una segunda tumorectomía y retratamiento radiante. En primer lugar debe evaluarse el estado clínico de la paciente, así como los riesgos y beneficios relativos a la prolongada supervivencia que se espera en estas mujeres, en relación con la expectativa de vida proyectada (en forma dependiente e independiente de la neoplasia). En segundo término, las pacientes deben disponer de adecuado volumen tisular residual para la colocación del implante y demostrar un resultado estético aceptable en la etapa posoperatoria para actuar en caso de un nuevo fracaso quirúrgico. En tercer lugar, recomendamos el retratamiento sólo en enfermas con características tumorales favorables (tamaño tumoral de hasta 2.0 cm, márgenes negativos de resección, ausencia de adenopatías clínicamente aparentes o enfermedad metastásica). Finalmente, todas las pacientes

deben comprender con claridad que la mastectomía es el tratamiento estandarizado aceptado. Recomendamos la información exhaustiva a todas las mujeres antes de la repetición de la terapia de preservación, pero se debe advertir a todas las pacientes que consultan con un puntaje de Harvard/NSABP no menor de 2 puntos acerca de la posibilidad de un deterioro del resultado cosmético, y acaso exhibir fotografías de enfermas previas con peores resultados estéticos para una mejor comprensión de la posible evolución final. Las pacientes elegidas deben contar con adecuado tejido mamario para la acomodación de los implantes después de la tumorectomía, con preservación cutánea para la ubicación de las semillas al menos 1.0 cm por debajo de la superficie de la piel para los implantes de LDR. Pese a los datos a largo plazo de nuestra cohorte de pacientes tratadas con LDR, preferimos la utilización de balones de HDR, dada su sencillez de uso, la prescripción de dosis focalizadas, la administración

de la terapia sin internación y las escasas complicaciones significativas. Aunque la 3D-CRFT parece el método más simple y rentable, con menor necesidad de personal técnico especializado, el volumen de tejido mamario que requiere irradiación debe aumentarse de modo exponencial debido a las restricciones de movimiento, las cuales no se observan con el uso de balones, ya que estos dispositivos se encuentran dentro del parénquima mamario.

Conclusiones

La RICM constituye un desafío para pacientes y médicos. Recomendamos la posibilidad de un nuevo intento de preservación mamaria en enfermas adecuadamente seleccionadas con RICM, con el fin de incrementar la autopercepción y la satisfacción de las pacientes. Asimismo, proponemos la utilización de la modificación AGM en las mujeres retratadas para una comunicación más precisa de los resultados estéticos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicsalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

RICM, recurrencia ipsilateral de cáncer de mama; RMAP, radioterapia mamaria acelerada parcial; TAC, tomografía computarizada; NASBP, *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*; LDR, implante intersticial transitorio de baja dosis; HDR, braquiterapia de altas dosis con balón; 3D-CRT, radioterapia conformacional tridimensional; CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; PTV_EVAL, *Planning Tumor Volumen for Evaluation*; AGM, *Allegheny General Modification*; CDI, carcinoma ductal infiltrante; PDR, braquiterapia con dosis pulsadas; RTOG, *Radiation Therapy Oncology Group*

Cómo citar este artículo

Trombetta M, Julian T. La radioterapia en la recurrencia ipsilateral del cáncer de mama tras la preservación de la glándula. *Salud i Ciencia* 20(5):504-11, May 2014.

How to cite this article

Trombetta M, Julian T. Radiotherapy in the treatment of ipsilateral breast tumor recurrence following breast conservation. *Salud i Ciencia* 20(5):504-11, May 2014.

Autoevaluación del artículo

Se ha demostrado la equivalencia entre la tumorectomía sucedida de radioterapia posoperatoria como terapia de elección para la conservación mamaria, en reemplazo de la mastectomía como tratamiento local principal, con tasas de fracaso terapéutico local de hasta el 14%.

¿Cuál es la terapéutica convencional aceptada de las recidivas ipsilaterales del cáncer de mama en pacientes con cirugía previa de preservación?

A, La quimioterapia sistémica; B, La quimioembolización; C, La radioterapia con haces de cobalto; D, La mastectomía de rescate; E, Ninguna es correcta.

Verifique se respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/125118

Bibliografía

- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347:1227-32, 2002.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus radiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347:1233-41, 2002.
- Globocan 2008: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/all.asp>.
- Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, et al. Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:269-277, 1991.
- Abner AL, Recht A, Eberlein T, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 11:44-48, 1993.
- Ganz P, et al. Breast conservation versus mastectomy; is there a difference in Psychological adjustment or quality of life in the year after surgery? *Cancer* 69:1729-1738, 1992.
- Rowland et al. Role of breast reconstruction in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors. *JNCI* 92:1422-1429, 2000.
- Maunsell E, et al. Psychological distress after initial treatment for breast cancer: a comparison of partial and total mastectomy. *J Clin Epidemiol* 42:765-771, 1989.
- Benitez PR, Keisch ME, Vicini F, et al. Five-year results: the initial clinical trial of MammoSite balloon brachytherapy for partial breast irradiation in early stage breast cancer. *Am J Surg* 194:456-62, 2007.
- Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy for early breast cancer: Results of the German-Austrian multicenter Phase II trial. *Brachytherapy* 8:107, 2009.
- King TA, Bolton JS, Kuske RR, et al. Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for Tis, 1, 2 breast cancer. *Am J Surg* 180:299-304, 2000.
- Polgar C, Fodor J, Major T, et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma – 5-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:694-702, 2007.
- Arthur DW, Winter K, Kuske RR, et al. A phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: tumor control and survival outcomes of RTOG 95–17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:467-73, 2008.
- Vicini FA, Antonucci V, Wallace M, et al. Long-term efficacy and patterns of failure after accelerated partial breast irradiation: a molecular assay-based clinical evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:341-6, 2007.
- Polgar C, Major T, Fodor J, et al. Accelerated partial breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiother Oncol* 94:274-279, 2010.
- http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
- NSABP Protocol B-39/ RTOG Protocol 0413. A randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women with stage 0, I, or II breast cancer.
- NSABP Protocol B-39/ RTOG Protocol 0413. A randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women with stage 0, I, or II breast cancer.

cer; form COS.

19. Trombetta M, Julian TB, Kim Y, et al. The Allegheny General Modification of the Harvard Breast Cosmesis Scale for the Retreated Breast. *Oncology* 23, 2009.

19. Trombetta M, Julian T, Bhandari T, et al. Breast conservation surgery and interstitial brachytherapy in the management of locally recurrent carcinoma of the breast: The Allegheny General Hospital experience. *Brachytherapy* 7(1):29-36, 2008.

20. Doyle T, Schultz D, et al. Long-term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 51(1):74-80, 2001.

21. Huang E, Bucholz T, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology. *Cancer* 95(10):2059-2067, 2002.

22. Kurtz JM, et al. Results of salvage surgery for mammary recurrence following breast conserving therapy. *Ann Surg* 207:347-351, 1988.

23. Fowble B, Solin L, Schultz D, et al. Breast recurrence following conservation surgery and radiation: Patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:833-842, 1990.

24. Haffty BG, Fischer D, Beinfeld M, et al. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:293-298, 1991.

25. Salvadori, B, Marubini E et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously

treated with conservative surgery. *Br Journ Surg* 86:84-87, 1999.

26. Komoike Y, Motomura K, et al. Repeat lumpectomy for patients with ipsilateral breast tumor recurrence after breast conserving surgery. *Oncology* 64:1-6, 2003.

27. Abner AL, Recht A, Eberlein T, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 11:44-48, 1993.

28. Cajucom C, Tsangaris T, Nemoto T, et al. Results of salvage mastectomy for local recurrence after breast-conserving surgery without radiation therapy. *Cancer* 57(5):1174-1779, 1993.

29. Recht A, Schnitt SJ, Connolly JL, et al. Prognosis following local or regional recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:3-9, 1989.

30. Deutsch M. Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 53(3):687-691, 2002.

31. Chadha M, Feldman S, Boolbol S, et al. The feasibility of a second lumpectomy and breast brachytherapy for localized cancer in a breast previously treated with lumpectomy and radiation therapy for breast cancer. *Brachytherapy* 7:22-28, 2008.

32. Hannoun-Levi JM, Houvenaeghel G, Ellis S, et al. Partial breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:1385-92, 2004.

33. Chadha M, Trombetta M, Boolbol S, et al. Management of a small recurrence in the previously irradiated breast; is there a second chance for breast conservation? *Oncology* 11:933-40, 2009.

34. Petrovich Z, Langholz B, Lam, K, et al. Interstitial microwave hyperthermia combined with Iridium-192 radiotherapy for recurrent tumors. *Am J Clin Oncol* 12(3):264-268, 1989.

35. Hannoun-Levi J, Castel J, Plesu, A et al. Second conservative treatment for ipsilateral breast cancer recurrence using high-dose rate interstitial brachytherapy: preliminary clinical results and evaluation of patient satisfaction. *Brachytherapy* 10(3):171-7, 2011.

36. Kauer-Dorner D, et al. Partial breast irradiation for locally recurrent breast cancer within a second breast conserving treatment: Alternative to mastectomy? Results from a prospective trial. *Radiother Oncol* (2011); E Pub ahead of print.

37. Trombetta M, Julian TB, Miften M, McWilliams W, Kim Y, Parda D. The use of the MammoSite® balloon applicator in re-irradiation of the breast. *Brachytherapy* 7:316-319, 2008.

38. Trombetta M, Julian TB, Werts ED, Colonias A, Betler J, Kotinsley K, Kim Y, Parda D. Comparison of conservative management techniques in the re-treatment of ipsilateral breast tumor recurrence. *Brachytherapy* 10(1):74-80, 2011.

39. RTOG protocol 1014: A phase II study of repeat breast preserving surgery and 3D- conformal partial breast re-irradiation (PBRI) for local recurrence of breast carcinoma; <http://www.rtog.org/Clinical-Trials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=1014>.

Curriculum Vitae abreviado del autor



Mark Trombetta. Profesor Adjunto de la Facultad de Medicina de la Universidad Drexel y del Colegio de Medicina de la Universidad de Temple, Filadelfia, EE.UU. Miembro del Colegio Americano de Radiología y de la Facultad Americana de Radiación Oncológica. Certificado en la Subespecialidad de Braquiterapia de la Comisión Americana de Radiología. Práctica enfocada en Cáncer de Mama y Braquiterapia. Autor de 40 trabajos científicos y más de 100 abstracts científicos. Es revisor para 13 periódicos profesionales y miembro del Consejo Editorial de cuatro periódicos científicos.

Obesidade visceral: aspectos epidemiológicos e (y) terapêuticos

Visceral obesity: epidemiological and therapeutic aspects

Claudia Porto Sabino Pinho

Nutricionista, Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco, Recife, Brasil

Marina de Moraes Vasconcelos Petribu, Nutricionista, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

Alcides da Silva Diniz, Médica, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

Ilma Kruze Grande de Arruda, Nutricionista, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

Ana Paula Dornelas Leão Leite, Médica, Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco/Universidade de Pernambuco, Brasil

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsic.php/137852

Recepción: 11/4/2013 - Aprobación: 4/1/2014
Primera edición www.siicsalud.com: 28/4/2014

Enviar correspondencia a: Claudia Porto Sabino Pinho. Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco, 52041-020, Recife, Brasil
mpetribu@hotmail.com



+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

Abdominal adipose tissue includes subcutaneous and visceral fat deposits, the latter being the major component that produces a deleterious effect on hemodynamic and metabolic parameters. The association between visceral adipose tissue and traditional cardiovascular risk factors, such as increased total cholesterol and triglycerides, decreased HDL-cholesterol, hypertension, insulin resistance and increased C-reactive protein, is predominantly explained by the release of inflammatory cytokines and free fatty acids into the hepatic circulation, thus exposing the liver directly to fat accumulation, stimulating the release of apolipoprotein B, reducing insulin sensitivity and increasing plasma glucose concentration. Several factors have been associated with visceral obesity, such as sex, race, nutritional status and age, and its prevalence may vary depending on the population group studied. It has been suggested that during weight loss, a preferential reduction in visceral as compared to subcutaneous adipose tissue occurs, even with modest weight reduction, regardless of the intervention used to induce weight loss (caloric restriction, exercise, pharmacological or surgical treatment), as its main components, mesenteric and omental adipocytes, are more metabolically active and sensitive to lipolysis than subcutaneous adipose tissue. Further studies need to be conducted in different population groups in order to describe the factors that can positively influence the reduction of visceral adipose tissue, and thus define strategies to better prevent and treat visceral obesity.

Key words: obesity, abdominal fat, adipose tissue, risk factors, cardiovascular diseases

Resumen

O tecido (*El tejido*) adiposo abdominal inclui depósitos de gordura subcutânea e visceral, sendo este último o (*el*) componente que produz maior (*produce mayor*) efeito deletério sobre os parâmetros metabólicos e hemodinâmicos. A associação do (*del*) excesso de tecido adiposo visceral com os (*con los*) tradicionais fatores de risco (*riesgo*) cardiovascular, como aumento de colesterol total e triglicérides, diminuição de HDL-colesterol, hipertensão arterial sistêmica, resistência à insulina e atividade inflamatória, é (*es*) explicada predominantemente pela (*por la*) liberação de citocinas inflamatórias e de ácidos graxos livres na (*en la*) circulação hepática, o que expõe o fígado (*expone al hígado*) diretamente ao acúmulo de gordura, estimula a liberação de apolipoproteína B, reduz a (*reduce la*) sensibilidade à insulina e aumenta a concentração de glicose plasmática. Alguns fatores têm sido (*han sido*) associados à obesidade visceral, como sexo, idade, raça e estado nutricional, e sua prevalência pode variar em função do (*en función del*) grupo populacional estudado. Tem sido sugerido que durante a perda (*la pérdida*) de peso ocorre uma redução preferencial no tecido adiposo visceral comparado ao subcutâneo, mesmo com uma (*asimismo con una*) redução modesta de peso e independentemente da (*de la*) intervenção utilizada para induzir a perda ponderal (restrição calórica, exercício físico, tratamento farmacológico ou cirúrgico), pois seus (*pues sus*) principais componentes, os adipócitos omental e mesentérico, são metabolicamente mais ativos e sensíveis à lipólise do que o (*que el*) tecido adiposo subcutâneo. É necessário que mais estudos sejam (*sean*) realizados em diferentes grupos populacionais a fim de descrever os fatores que podem influenciar positivamente na redução do (*en la reducción del*) tecido adiposo visceral, visando a definição de estratégias para melhor prevenir e tratar a (*prevenir mejor y tratar la*) obesidade visceral.

Palabras clave: obesidade, gordura abdominal, tecido adiposo, fatores de risco, doenças cardiovasculares

Introducción

A obesidade é definida como o acúmulo (*la acumulación*) excessivo de gordura corporal frequentemente associada ao comprometimento à saúde (*al compromiso de la salud*), sendo considerada uma doença (*enfermedad*) crônica não (*no*) transmissível resultante do (*del*) desequilíbrio crônico entre o consumo alimentar e o (*y el*) gasto energético.¹⁻⁴ Representa um grave problema de saúde pública que atinge (*llega a*) proporções epidêmicas tanto em países desenvolvidos (*desarrollados*) como naqueles em (*en los en*) desenvolvimento, com grande impacto sobre o padrão (*el patrón*) de morbimortalidade adulta.⁴⁻⁷

Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) alertam para uma prevalência mundial de mais de um bilhão de adultos com excesso de peso, dos quais pelo (*de los cuales por lo*) menos trezentos milhões são (*millones son*) obesos.⁸ Como consequência, a expectativa de vida pode ser diminuída pelos devastadores efeitos relacionados ao (*al*) acúmulo de gordura corporal.⁷ No entanto, é (*Sin embargo, es*) importante destacar que nem todos os (*ni todos los*) indivíduos obesos e nem todos os tipos de adiposidade conferem risco (*presentan riesgo*) cardiovascular e metabólico equivalente.^{9,10}

Sabe-se que o tecido (*Es sabido que el tejido*) adiposo não representa apenas o maior (*el más grande*) reserva-

tório de energia no organismo, mas também é um órgão com (*es un órgano con*) múltiplas funções e, dependendo dos locais nos quais há (*las localizaciones en que hay*) deposição de gordura, diferentes respostas biológicas são observadas.^{11,12} A obesidade abdominal constitui um melhor preditor do risco coronariano elevado comparado à obesidade generalizada, destacando-se como um fator (*un factor*) independente do risco cardiometabólico na (*en la*) população geral.^{3,6,13,14}

Evidências apontam que a obesidade está associada a um processo inflamatório subclínico, sendo o (*y es el*) tecido adiposo reconhecido, atualmente, como um órgão dinâmico, secretor, metabolicamente ativo, capaz de expressar e secretar uma variedade de peptídeos bioativos, conhecidos como adipocitocinas, que agem (*actúan*) tanto *in loco* (ação autócrina ou parácrina) como sistemicamente (ação endócrina), estando muitas dessas substâncias envolvidas com (*relacionadas con*) fenômenos inflamatórios.¹⁵⁻¹⁷ As adipocinas, em sua grande maioria, estão relacionadas, direta ou (*o*) indiretamente, a processos que contribuem na (*colaboran en la*) aterosclerose, hipertensão arterial, dislipidemias, resistência insulínica e diabetes tipo 2, ou seja (*o sea*), configuram o elo (*el vínculo*) entre adiposidade, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares.^{15,18-20}

O tecido adiposo abdominal inclui depósitos de gordura subcutânea e intra-abdominal, a qual, por sua vez, é (*la cual, a su vez, es*) dividida em gordura visceral (ou intraperitoneal) e retroperitoneal.²¹⁻²³ Esses compartimentos distintos predizem risco diferenciado, sendo o tecido adiposo visceral (TAV) o componente que produz maior efeito deletério (*deletéreo*) sobre os parâmetros metabólicos e hemodinâmicos.^{12,24,25}

Esta revisão objetiva (*apunta a*) discutir a associação do TAV com os (*con los*) fatores de risco cardiovascular e metabólico, a prevalência da obesidade visceral e as alterações do TAV durante a perda (*la pérdida*) de peso.

Tecido adiposo visceral: associação com fatores de risco cardiovascular e metabólicos

O TAV é definido pela gordura localizada em torno das vísceras e no (*y el*) peritônio, na borda dorsal do intestino e na (*y en la*) superfície ventral do rim (*del riñon*),²⁶ sendo metabolicamente mais ativo (*más activo*) que outros constituintes do tecido adiposo.²⁴

A gordura subcutânea e visceral são os dois (*son los dos*) maiores depósitos de tecido adiposo do organismo e diferem morfológica e funcionalmente. A principal diferença entre elas é que a drenagem venosa do tecido subcutâneo é realizada pela circulação sistêmica, enquanto que o (*mientras que el*) TAV é irrigado pela circulação portal.^{7,27} Além disso, o (*Además, el*) TAV secreta maiores concentrações de citocinas inflamatórias, seguido dos tecidos adiposo subcutâneo abdominal e glúteo-femural.^{15,28}

A associação do TAV com os tradicionais fatores de risco cardiovascular, como aumento de colesterol total e triglicérides, diminuição de HDL-colesterol, hipertensão arterial sistêmica, resistência à insulina e aumento de marcadores do estado inflamatório, é explicada predominantemente pela liberação de citocinas inflamatórias e de ácidos graxos (*grasos*) livres (AGL) na circulação hepática, o que expõe o fígado (*que expone el hígado*) diretamente ao acúmulo (*a la acumulación*) de gordura, estimula a liberação de apolipoproteína B (componente das principais frações lipoprotéicas consideradas aterogênicas), re-

duz a sensibilidade à insulina e aumenta a concentração de glicose plasmática.^{27,29-31} Os AGL inibem a (*Los AGL inhiben la*) secreção de insulina pela célula pancreática e limitam a captação de glicose induzida pela insulina, provavelmente através da diminuição dos mecanismos de sinal e transdução (*de señalización y transducción*). Nas situações de insulino-resistência há limitação da (*hay limitación de la*) lipogênese, o que conduz ao (*que lleva a*) aumento dos AGL circulantes. Por outro lado em situações de aumento dos AGL (por aumento da ingestão ou lipólise maciça associada à obesidade) ocorre insulino-resistência.^{17,32} Ademais, o TAV é altamente correlacionado com a (*relacionado con la*) esteatose hepática.⁷ Portanto, indivíduos com TAV aumentado, independente do índice de massa corporal (IMC), podem ter maior (*pueden tener mayor*) risco cardiovascular, diabetes mellitus e mortalidade.²⁹

A medida do TAV tem despertado interesse (*ha despertado un interés*) crescente na saúde pública, sendo de grande importância clínica a capacidade de diagnosticá-lo.³³ Diversos métodos têm sido utilizados para avaliação da distribuição da gordura corporal e quantificação da adiposidade visceral. Dentre eles destacam-se os (*Entre los cuales se destacan los*) métodos de imagem, a exemplo da tomografia computadorizada, considerada o padrão ouro (*el gold standard*) da ressonância nuclear magnética e da ultra-sonografia, que conseguem diferenciar a adiposidade subcutânea da visceral.³⁴ No entanto, apresentam algumas limitações, como o alto custo (*costo*), a pouca disponibilidade de aparelhos (*equipamiento*), além da exposição à radiação no caso da tomografia, tornando-os, portanto (*haciéndolos así*), inviáveis para avaliação (*evaluación*) em escala populacional, limitando a sua utilização como ferramenta de triagem (*herramienta de detección*) para a população em geral.^{35,36}

As medidas antropométricas têm sido mais amplamente utilizadas como *proxy* da avaliação do estado nutricional em nível populacional e dos riscos associados à sua inadequação (*a su inadecuación*),³⁴ devido à facilidade de aplicação, inocuidade, baixo (*bajo*) custo e menores restrições culturais, uma vez que utilizam medidas externas das dimensões corporais.¹² No entanto, apesar de diferentes indicadores antropométricos estarem disponíveis para estimar a gordura abdominal, essas medidas quantificam a área abdominal total, e não a (*y no a la*) área do TAV em particular, não sendo capazes de discriminar a gordura abdominal subcutânea da visceral.^{22,37}

Por conseguinte, vários estudos³⁸⁻⁴¹ têm sido realizados envolvendo (*involucrando*) diferentes populações com o (*con el*) objetivo de desenvolver e validar equações preditivas para avaliação da obesidade visceral a partir de variáveis simplificadas, a exemplo das (*como las*) variáveis antropométricas.

Obesidade visceral: prevalência e fatores associados

Poucos estudos estimaram a prevalência de obesidade visceral em diferentes populações, possivelmente devido às (*a las*) limitações dos (*de los*) métodos de imagem capazes de distinguir os diferentes compartimentos do tecido adiposo abdominal e da (*y de la*) impropriedade das medidas antropométricas para representar a área do TAV em particular. A literatura aponta que os (*muestra que*) pacientes com doenças cardiovasculares são os (*son los*) que apresentam maior quantidade de TAV quando comparados a outros grupos.²⁹

A presença de gordura visceral em quantidade $\geq 130 \text{ cm}^2$, diagnosticada pela tomografia computadorizada, tem sido fortemente associada a doenças cardiovasculares e distúrbios do metabolismo glico-lipídico,^{34,45,46} sendo esse o ponto (*este es el punto*) de corte tradicionalmente descrito para classificar a obesidade visceral. Desta forma, investigações apontaram elevadas médias de TAV em diferentes populações. Doucet et al.,⁴⁷ ao avaliar o (*al evaluar el*) TAV em homens e mulheres com média de idade de aproximadamente 40 anos encontraram médias de 216.3 cm^2 e 148.5 cm^2 , respectivamente. Doyon et al.⁴⁸ verificaram uma média de 184.8 cm^2 de TAV em um grupo de 131 mulheres com excesso de peso na pós-menopausa (*en la posmenopausia*). Anjana et al.⁴⁹ ao comparar o TAV entre indivíduos diabéticos e não diabéticos de ambos os sexos com média de idade de 45 anos, observaram médias de 140.4 cm^2 e 119.5 cm^2 , respectivamente. Willis et al.⁵⁰ estudando homens e mulheres sedentários e com excesso de peso, na faixa etária (*en la franja etaria*) de 45 a 60 anos, identificaram médias de 194.31 cm^2 e 134.96 cm^2 , respectivamente.

A magnitude da obesidade visceral descrita em alguns estudos (*en algunos estudios*) está apresentada no quadro abaixo (*en la siguiente tabla*).

Tabela 1. Prevalência de obesidade visceral encontrada em alguns estudos

Autor, ano	População estudada	Prevalência de obesidade visceral
Piernas Sánchez et al. (2010)	230 mulheres, com idade média de 39 ± 12 anos e IMC médio de $29 \pm 5 \text{ kg/m}^2$	28.7%
Pou et al. (2009)	3 348 participantes da pesquisa Framingham Heart Study Offspring and Third Generation Cohorts, com média de idade de 52.2 ± 9.9 anos	44% no sexo feminino e 42% no sexo masculino
Tadokoro et al. (2010)	Estudantes japoneses de ambos os sexos com idade entre 15 e 16 anos	9.8% no sexo feminino e 10.3% no masculino
Petribu et al. (2012)	Mulheres jovens com idade entre 25 a 36 anos	30.6%

Alguns fatores têm sido (*Algunos factores han sido*) associados a um padrão de distribuição da concentração de gordura visceral, como sexo, raça (*raza*), estado nutricional e idade. Tem sido sugerido que o TAV é maior nos (*en los*) homens e a gordura subcutânea maior entre as mulheres.^{22,47,55} No que diz respeito à raça (*Con respecto al color de la piel*), alguns estudos encontraram uma maior quantidade de gordura visceral em indivíduos brancos quando comparados aos (*blancos en comparación con los*) negros.^{46,56,57} Quanto ao estado nutricional, acredita-se que os (*se sabe que los*) depósitos de gordura abdominal subcutânea e visceral aumentam com a elevação do peso e o do (*y del*) IMC.²⁸

Em relação à idade, com a progressão etária ocorrem mudanças na (*se producen cambios en la*) composição corporal de tal forma que a massa livre de gordura diminui e a massa gorda geralmente aumenta, sendo armazenada nos (*y es almacenada en los*) sítios anatômicos intra-abdominal e intra-muscular, em vez da região subcutânea, como geralmente ocorre no (*en el*) adulto jovem.⁵⁸ Portanto, o TAV generosamente acumula-se

com o (*se incrementa con el*) aumento da idade, sendo esta uma importante variável para o acúmulo do (*la acumulación de lo*) mesmo.^{59,60} Esse incremento do TAV *pari passu* ao (*acompañado por el*) aumento da idade ocorre em ambos sexos, e é observado em indivíduos com peso normal, com excesso de peso e em obesos. No entanto, esse aumento é muito mais (*es mucho más*) acentuado em homens do que em (*que en*) mulheres.²⁸

Desde que o TAV foi descrito como o componente mais importante do depósito de gordura e na (*en la*) relação com as complicações de saúde, tratamentos que poderiam ter efeitos preferenciais em sua redução têm despertado (*en su reducción ha despertado*) interesse acadêmico científico e em termos (*y con respecto a la*) de saúde pública.⁶¹

Perda de peso: benefícios na saúde e efeitos no tecido adiposo visceral

O tratamento da obesidade é complexo e multidisciplinar,⁶² uma vez que o seu modelo conceitual agrega múltiplos e complexos determinantes. Essa multidisciplinaridade no modelo hipotético causal da obesidade impõe a adoção (*exige la adopción*) de um desenho de estratégias de intervenção com ações (*con acciones*) conectadas à prevenção, o tratamento e o controle dos seus efeitos deletérios à saúde. A redução intencional do peso corporal e da gordura abdominal são descritas como estratégias que possibilitam benefícios importantes à saúde, sendo esses benefícios experimentados não apenas por indivíduos com graus mais (*con grados más*) elevados de obesidade, mas também pelos que se (*pero también por los que se*) encontram na faixa de (*en la franja de*) sobrepeso.^{7,63}

O consenso atual é (*El consenso actual es*) de que a combinação de uma dieta hipocalórica e exercício aeróbico regular é o (*es el*) tratamento mais eficaz para o controle do peso e da (*y de la*) adiposidade abdominal, atenuando as complicações da obesidade.^{65,66} Dietas hipocalóricas podem reduzir em média 8% do peso corporal em três a seis meses, com diminuição do tecido adiposo abdominal. No entanto, estudos de longo prazo (*a largo plazo*) indicam uma perda média inferior (4%), demonstrando que o tempo pode ser um fator (*ser un factor*) limitante para a adesão ao (*al*) plano dietético.⁶²

Estudos demonstram que a redução modesta de peso (5% a 10%), resulta na melhoria de diversos parâmetros clínicos e inflamatórios, mesmo que o indivíduo ainda permaneça com o (*todavía permanezca con el*) IMC superior a 30 kg/m^2 .^{17,48,63,66}

Ainda que esse (*Mientras ese*) percentual de perda ponderal esteja (*se logre*), muitas vezes, aquém do desejado pelo (*inferior al deseado por el*) paciente, já seria (*ya sea*) capaz de modificar favoravelmente diversas condições relacionadas à obesidade, como níveis pressóricos elevados, perfil lipídico alterado, maior resistência à insulina, sintomas associados a doenças degenerativas articulares, depressão, apnéia do sono (*apnea del sueño*), além de melhorar os escores (*además de mejorar los puntajes*) que avaliam a (*evalúan la*) qualidade de vida.^{63,66}

Na perda de peso involuntária, que ocorre na doença crônica, lesão ou (*lesión o*) malignidade, há muitas vezes alterações desproporcionais na composição corporal, originando uma perda excessiva de tecido magro e, às vezes (*y, a veces*) preservação do tecido adiposo.¹⁰ Contudo, o (*Sin embargo, el*) objetivo de qualquer esquema de perda de peso é a (*es la*) redução de massa gorda, em vez de massa magra.³⁰

Apesar de bem consolidado os benefícios da perda ponderal intencional na saúde do indivíduo, ainda não

(*todavía no*) está totalmente elucidado como a (*aclorado cómo la*) perda de peso afeta os (*afecta los*) depósitos de gordura, sendo necessários mais estudos que avaliem e quantifiquem essas alterações em diferentes populações.

Algumas investigações que avaliaram esse impacto sugerem haver uma preferência pela perda de TAV quando comparado com o (*cuando se lo compara con el*) tecido subcutâneo,^{30,55,61} mesmo que com uma redução modesta de peso e independentemente da intervenção utilizada para induzir a perda ponderal. Essa redução seletiva do TAV seria atenuada com o incremento da perda de peso.⁶⁷

Engl et al.⁷ estudaram 15 pacientes do sexo feminino com obesidade grave e verificaram que houve uma redução de 69% do TAV, enquanto o tecido adiposo subcutâneo foi reduzido em (*se redujo en*) 32% após o tratamento cirúrgico, ou seja, a (*o sea, la*) diminuição do TAV contribuiu com quase três quartos da (*con casi tres cuartos de la*) redução total do diâmetro abdominal.

Acredita-se que a gordura visceral é mais sensível à redução de peso porque seus principais componentes, os adipócitos omental e mesentérico são mais metabolicamente ativos e sensíveis à lipólise comparado ao tecido adiposo subcutâneo.²⁸ Logo, essa (*Así, esa*) mobilização substancial do TAV, mesmo com a (*al igual que con la*) perda de peso discreta, seria a responsável pelos benefícios metabólicos observados decorrentes da (*causadas por la*) perda ponderal.^{7,68}

Hallgreen e Hall⁶⁹ usaram uma equação alométrica, que é tradicionalmente utilizada para descrever o crescimento de uma (*el crecimiento de una*) parte do corpo em função do seu (*de su*) tamanho total, para quantificar a relação entre as mudanças na (*los cambios en la*) gordura visceral e total durante a perda de peso intencional. Os autores mostraram que essa relação alométrica descreve com precisão os dados (*los datos*) publicados sobre alterações do TAV e massa gorda total durante a perda de peso e que essa relação não sofreria (*no tendría*) modificação em função do sexo ou do (*o del*) tipo de intervenção utilizada. Esse modelo alométrico seria capaz, inclusive, de prever a perda preferencial de TAV em relação ao tecido (*al tejido*) adiposo subcutâneo com a perda modesta de peso.^{69,70}

Não há (*No hay*) evidências de que qualquer intervenção utilizada para a perda de peso implique em uma maior redução seletiva do TAV comparada a outro método. O que parece estar claro é que o balanço (*es que el equilibrio*) energético negativo levaria à diminuição do TAV em maior grau do que da (*en mayor grado que en la*) massa de gordura corporal total.^{69,70}

Smith e Zachweija⁷¹ revisaram 23 estudos que envolveram 599 participantes e demonstraram que várias abordagens para a perda de peso, a exemplo da restrição calórica, do exercício físico, do tratamento farmacológico ou da cirurgia bariátrica, provocaram, preferencialmente, redução de gordura visceral, comparado a outros (*a otros*) compartimentos adiposos, e os indivíduos perderam mais gordura visceral quando apresentavam volumes mais elevados de gordura corporal na linha (*en la línea*) de base.

Estudos têm (*Estudios han*) indicado que indivíduos que participam de um programa de exercícios físico estruturados podem perder quantidade significativa de gordura abdominal e, em particular, o TAV, mesmo na ausência de perda de peso corporal.⁷²⁻⁷⁵ Adicionalmente, a intensidade do exercício pode ser um fator importante que afeta a perda seletiva de gordura visceral, e o con-

sumo de oxigênio máximo (VO_2) durante as intervenções também tem sido associado a uma maior redução do TAV.^{65,76}

Em relação à restrição calórica como estratégia isolada (*aislada*) para perda de peso, tem sido reportado em modelos animais que a diminuição de um terço da ingestão (*un tercio de la ingesta*) energética proporcionou a redução da gordura visceral sem que a massa magra do corpo fosse (*del cuerpo fuese*) alterada.⁷⁷ Acredita-se que durante a restrição calórica, a mobilização de lipídios é induzida e uma (*es inducida y una*) série de alterações fisiológicas acontece, com participação de vários genes lipídicos nessas mudanças.⁶⁴

No que se refere à composição dietética, poucos ensaios clínicos e randomizados mediram diretamente as mudanças no TAV em resposta à redução do peso por diferentes tratamentos dietéticos,^{30,72,79} e continua a haver (*y todavía hay un*) debate sobre qual dieta seria mais eficaz para diminuir a gordura visceral. Alguns estudos⁷⁹⁻⁸¹ têm mostrado que dietas com maior teor (*con mayor tenor*) de proteína e menor teor de carboidratos resultariam em maior perda de gordura visceral que dietas de restrição calóricas convencionais, mas ainda não há (*pero todavía no hay*) base científica forte que sustente essa evidência.

Souza et al.³⁰ avaliaram quatro planos (*evaluaron cuatro planes*) dietéticos que diferiam no teor de carboidratos, proteínas e gorduras para determinar se a (*si la*) composição de macronutrientes influenciaria a redução de gordura corporal total, gordura abdominal visceral, gordura hepática e na preservação de massa magra e encontraram que os pacientes perderam mais gordura do que massa magra após o (*después del*) consumo de todas as dietas e que não houve (*y que no hubo*) influência da composição de macronutrientes da dieta na redução dos compartimentos de gordura.

Alguns grupos têm se (*se han*) empenhado em demonstrar as diferenças na composição corporal a partir da restrição calórica isolada e combinada ao (*al*) exercício físico.^{61,78,82} Foi realizado um estudo controlado randomizado para testar o efeito de um (*comprobar el efecto de un*) déficit de energia de 25% isolado e associado ao exercício físico, sendo observado que os dois grupos tiveram desempenho semelhante na (*en la*) redução de gordura corporal total e visceral ao final de 6 meses. Ambos reduziram aproximadamente 24% de gordura total ($p = 0.99$) e 27% do TAV ($p = 1.00$), demonstrando que o exercício físico não contribuiu com qualquer benefício adicional em termos de composição corporal e distribuição de gordura abdominal.⁷⁸

Outra investigação com o objetivo de avaliar o efeito independente ou (*o*) combinado do exercício e da restrição (*y la restricción*) calórica também identificou que o exercício físico não teve nenhum (*no tiene ningún*) efeito adicional na redução dos depósitos de TAV em comparação com os efeitos (*con los efectos*) provocados pela dieta hipocalórica isolada.⁶¹

No entanto, apesar de algumas evidências não demonstrarem o efeito adicional do exercício na redução do (*en la reducción del*) TAV, é sabido que o (*se sabe que el*) exercício aumenta os níveis de catecolaminas, que têm efeitos sobre a lipólise dos adipócitos através dos (*de los*) receptores beta-adrenérgicos (estimulação) e dos receptores alfa-adrenérgicos (inibição). Além disso, as catecolaminas tem ação (*tienen acción*) lipolítica mais ativa no TAV do que no (*que en el*) tecido subcutâneo, e isso (*y*

esto) justificaria uma possível perda preferencial de TAV induzida pelo exercício.^{83,84}

Conclusão

A obesidade visceral é o (es *el*) mais grave fator de risco cardiovascular e metabólico e apresenta uma elevada prevalência, podendo ser encontrada mesmo em indivíduos com peso normal, o que ressalta a (lo *que apunta a la*) necessidade de diagnóstico e intervenção para reduzir o alto risco atribuído (*el alto riesgo atribuido*) a esses pacientes. A concentração do TAV aumenta com a progressão da idade e é (*y es*) superior no sexo masculino

e na raça branca. Observa-se que independentemente da estratégia adotada para a perda de peso (restrição calórica, exercício físico, tratamento farmacológico ou cirúrgico), ocorre uma redução seletiva do TAV comparada com o tecido subcutâneo, que pode ser observada mesmo com uma discreta perda ponderal e ainda que o (*y también que el*) indivíduo permaneça com IMC elevado. É necessário que mais estudos sejam realizados em diferentes grupos populacionais a fim de descrever os fatores que podem influenciar positivamente na redução do TAV, visando a (*con vistas a la*) definição de estratégias para melhor prevenir e tratar a (*y tratar la*) obesidade visceral.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

AGL, ácidos grasos libres; IMC, índice de masa corporal; OMS Organización Mundial de la Salud; TAV, tejido adiposo visceral.

Cómo citar este artículo/Como citar este artículo

Porto Sabino Pinho C, de Moraes Vasconcelos Petribu M, da Silva Diniz A, Kruze Grande de Arruda I, Dornelas Leão Leite AP. Obesidade visceral: aspectos epidemiológicos e (*y*) terapêuticos. Salud i Ciencia 20(5):512-7, May 2014.

How to cite this article

Porto Sabino Pinho C, de Moraes Vasconcelos Petribu M, da Silva Diniz A, Kruze Grande de Arruda I, Dornelas Leão Leite AP. Visceral obesity: epidemiological and therapeutic aspects. Salud i Ciencia 20(5):512-7, May 2014.

Autoevaluación del artículo

Algunos estudios que evaluaron el impacto de la pérdida de peso no intencional en individuos sanos sugieren una preferencia por la pérdida de tejido adiposo visceral en comparación con el tejido subcutáneo, lo que resulta en la mejora de resultados en muchos parámetros clínicos e inflamatorios, a pesar de que el individuo todavía tenga un índice de masa corporal superior a 30 kg/m².

¿Cuál de las intervenciones utilizadas para inducir la pérdida de peso provoca una mayor reducción selectiva del tejido adiposo visceral?

A, La restricción calórica; B, El ejercicio físico; C, El tratamiento farmacológico; D, El tratamiento quirúrgico; E, Todas las afirmaciones anteriores.

Verifique su respuesta en www.siic.com/data/evaluaciones.php/137852

Bibliografía

- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Ginebra, 2000.
- Mendonça CP, Anjos LA. Aspectos das práticas alimentares e da atividade física como determinantes do crescimento do sobrepeso/obesidade no Brasil. Cad. Saúde Pública 20(3):698-709, 2004.
- Peixoto MRG, Benício MHDA, Latorre MRDO, Jardim PCBV. Circunferência da cintura e índice de massa corporal como preditores da hipertensão arterial. Arq Bras Cardiol 87:462-70, 2006.
- Velásquez-Meléndez G, Pimenta AM, Kac G. Epidemiologia do sobrepeso e da obesidade e seus fatores determinantes em Belo Horizonte (MG), Brasil: estudo transversal de base populacional. Rev Panam Salud Publ 16(5):308-14, 2004.
- World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Ginebra, 1995.
- Oliveira LPM, Assis AMO, Silva MCM, Santana MLP, Santos NS, Pinheiro SMC et al. Fatores associados a excesso de peso e concentração de gordura abdominal em adultos na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. Cad Saúde Pública 25(3):570-82, 2009.
- Engl J, Sturm W, Sandhofer A, Kaser S, Tschoner A, Tatarczk T, et al. Effect of pronounced weight loss on visceral fat, liver steatosis and adiponectin isoforms. Eur J Clin Invest 38(4):238-44, 2008.
- World Health Organization. Obesity and overweight. 2003.
- Srdic B, Stokic E, Korac A, Ukropina M, Velickovic K, Breberina M. Morphological characteristics of abdominal adipose tissue in normalweight and obese women of different metabolic profiles. Exp Clin Endocrinol Diabetes 118(10):713-8, 2010.
- Silver HJ, Welch EB, Avison MJ, Niswender KD. Imaging body composition in obesity and weight loss: challenges and opportunities. Diabetes Metab Syndr Obes 3:37-47, 2010.
- Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, Grahame-

- Clarke C, Rundek T, Elkind MV, et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. Stroke 39(1):30-5, 2008.
- Vasques AC, Rosado L, Rosado G, Ribeiro RC, Franceschini S, Geloneze B. Indicadores antropométricos de resistência à insulina. Arq Bras Cardiol 95(1):14-23, 2010.
- Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. Int J Obes (Lond) 34:949-59, 2010.
- Singh P, Somers VK, Romero-Corral A, Sert-Kunoyoshi FH, Pusalavidyasagar S, Davison DE, et al. Effects of weight gain and weight loss on regional fat distribution. Am J Clin Nutr 96(2):229-33, 2012.
- Hermesdorff HMM, Monteiro JBR. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? Arq Bras Endocrinol Metabol 48(6):803-11, 2004.
- Pratley RE, Lee YH. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. Curr Diab Rep 5:70-5, 2005.
- Costa PRF, Assis AMO, Silva MCM, Santana MLP, Dias JC, Pinheiro SMC, et al. Mudanças nos parâmetros antropométricos: a influência de um programa de intervenção nutricional e exercícios físicos em mulheres adultas. Cad Saúde Pública 25(8):1763-73, 2009.
- Rajala MW, Scherer PE. Minireview: the adipocyte-at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. Endocrinology 144(9):3765-73, 2003.
- Lyon CJ, Law RE, Hsueh W. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. Endocrinology 144(6):2195-200, 2003.
- Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. Endocr Rev 24(3):278-301, 2003.
- Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance-causative or correlative? Br J Nutr 83(1):71-7, 2000.
- Brundavani V, Murthy SR, Kurpad AV. Estima-

- tion of deep-abdominal-adipose-tissue (DAAT) accumulation from simple anthropometric measurements in Indian men and women. Eur J Clin Nutr 60(5):658-66, 2006.
- Sampaio LR, Figueiredo VC. Correlação entre o índice de massa corporal e os indicadores antropométricos de distribuição de gordura corporal em adultos e idosos. Rev Nut 18(1):53-61, 2005.
- Jensen MD. Adipose tissue and fatty acid metabolism in humans. J R Soc Med 95(42):3-7, 2002.
- Poirier P, Després JP. Waist circumference, visceral obesity, and cardiovascular risk. J Cardiopul Rehabil 23(3):161-9, 2003.
- Després JP. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. Eur Heart J Suppl 8:4-12, 2006.
- Jakobsen MU, Berentzen T, Sorensen TI, Overvad K. Abdominal obesity and fatty liver. Epidemiol Rev 29:77-87, 2007.
- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev 21(6):697-738, 2000.
- Lear SA, Humphries KH, Kohli S, Frohlich JJ, Birmingham CL, Mancini GB. Visceral adipose tissue, a potential risk factor for carotid atherosclerosis. Stroke 38(9):2422-9, 2007.
- Souza RJ, Bray GA, Carey VJ, Hall KD, LeBoff MS, Loria CM, et al. Effects of 4 weight-loss diets differing in fat, protein, and carbohydrate on fat mass, lean mass, visceral adipose tissue, and hepatic fat: results from the POUNDS LOST trial. Am J Clin Nutr 95(3):614-25, 2012.
- Kisbah AH. Intraabdominal fat: is it a major factor in developing diabetes and coronary artery disease? Diabetes Res Clin Pract 30:25-30, 1996.
- World Health Organization. The World Health Report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Ginebra, 2002.
- Siegel MJ, Hildebolt CF, Kyongtae T, Hong C,

- White NH. Total and intraabdominal fat distribution in preadolescents and adolescents: measurement with MR imaging. *Radiology* 242(3):846-56, 2007.
34. Ribeiro-Filho FF, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. *Arq Bras Endocrinol Metab* 50(2):230-8, 2006.
35. Ribeiro-Filho FF, Faria NA, Azjen S, Zanella MT, Ferreira SR. Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. *Obes Res* 11(12):1488-94, 2003.
36. Leite CC, Matsuda D, Wajchenberg BL, Cerri GG, Halpern A. Correlação da medida de espessura intraabdominal medida pela ultra-sonografia com os fatores de risco cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metab* 44(1):49-56, 2000.
37. Hayashi T, Boyko EJ, McNeely MJ, Leonetti DL, Kahan SE, Fujimoto WY. Minimum waist and visceral fat values for identifying Japanese Americans at risk for the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 30(1):120-7, 2007.
38. Gauralet M, Hernández-Morante JJ, Tébar FJ, Zamora S, Canteras M. Two-dimensional predictive equation to classify visceral obesity in clinical practice. *Obesity* 14(7):1181-91, 2006.
39. Goel K, Gupta N, Misra A, Poddar P, Pandey RM, Vikram NK, et al. Predictive equations for body fat and abdominal fat with DXA and MRI as reference in Asian Indians. *Obesity* 16(2):451-6, 2008.
40. Nagai M, Komiya H, Mori Y, Ohta T. Developments in estimating visceral fat area from medical examination data. *J Atheroscler Thromb* 15(4):193-8, 2008.
41. Demura S, Sato S. Prediction of visceral fat area in Japanese adults: proposal of prediction method applicable in a field setting. *Eur J Clin Nutr* 61(6):727-35, 2007.
42. Williams MJ, Hunter GR, Kekes-Szabo T, Trueth MS, Snyder S, Berland L, et al. Intraabdominal adipose tissue cutpoints related to elevated cardiovascular risk in women. *Int J Obes* 20:613-7, 1996.
43. Despres JP, Lamarche B. Effects of diet and physical activity on adiposity and body fat distribution: implications for the prevention of cardiovascular disease. *Nutr Res Rev* 6:137-59, 1993.
44. Eickemborg M, Oliveira CC, Roriz AKC, Fontes GAV, Mello AL, Sampaio LR. Bioimpedância elétrica e gordura visceral: uma comparação com a tomografia computadorizada em adultos e idosos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 57(1):27-32, 2013.
45. Roriz AKC, Oliveira CC, Moreira PA, Eickemborg M, Medeiros JMB, Sampaio LR. Methods of predicting visceral fat in Brazilian adults and older adults: a comparison between anthropometry and computerized tomography. *Arch Latinoam Nutr* 6(1):5-12, 2011.
46. Stanforth PR, Jackson AS, Green JS, Gagnon J, Rankinen T, Després JP, et al. Generalized abdominal visceral fat prediction models for black and white adults aged 17-65 y: the HERITAGE Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28:925-32, 2004.
47. Doucet E, St-Pierre S, Almérás N, Imbeault P, Mauriège P, Pascot A, et al. Reduction of visceral adipose tissue during weight loss. *Eur J Clin Nutr* 56:297-304, 2002.
48. Doyon CY, Brochu M, Messier V, Lavoie ME, Faraj M, Doucet E, et al. Association between abdominal fat (DXA) and its subcomponents (CT Scan) before and after weight loss in obese postmenopausal women: AMONET Study. *J Obes* 2011:239516.
49. Anjana M, Sandeep S, Deepa R, Vimalaswaran KS, Farooq S, Mohan V. Visceral and central abdominal fat and anthropometry in relation to diabetes in Asian Indians. *Diabetes Care* 27(12):2948-53, 2004.
50. Willis LH, Slentz CA, Houmard JA, Johnson JL, Duscha BD, Aiken LB, et al. Minimal versus umbilical waist circumference measures as indicators of cardiovascular disease risk. *Obesity* 15(3):753-9, 2007.
51. Piernas Sánchez CM, Morales Faló EM, Zamora Navarro S, Gauralet Aza M. Study and classification of the abdominal adiposity throughout the application of the wo-dimensional predictive equation Gauralet et al, in the clinical practice. *Nutr Hosp* 25(2):270-4, 2010.
52. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Lieb K, Vasan R, O'Donnell CJ, et al. Patterns of abdominal fat distribution. *Diabetes Care* 32(3):481-5, 2009.
53. Tadokoro N, Shinomiya M, Yoshinaga M, Takahashi H, Matsuoka K, Miyashita Y, et al. Visceral fat accumulation in Japanese high school students and related atherosclerosis risk factors. *J Atheroscler Thromb* 17(6):546-57, 2010.
54. Petribu MMV, Cabral PC, Diniz AS, Lira PIC, Batista Filho M, Arruda IKG. Prevalência de obesidade visceral estimada por equação preditiva em mulheres jovens pernambucanas. *Arq Bras Cardiol* 98(4):307-14, 2012.
55. Gasteyer C, Larsen TM, Verduyck F, Pedersen D, Toubro S, Astrup A. Visceral fat loss induced by a low-calorie diet: a direct comparison between women and men. *Diabetes Obes Metab* 11(6):596-602, 2009.
56. Carroll JF, Chiapa AL, Rodriguez M, Phelps DR, Cardarelli KM, Vishwanatha JK, et al. Visceral fat, waist circumference and BMI: Impact of race/ethnicity. *Obesity* 16(3):600-7, 2008.
57. Perry AC, Applegate EB, Jackson ML, Deprima S, Goldberg RB, Ross R, et al. Racial differences in visceral adipose tissue but not anthropometric markers of health-related variables. *J Appl Physiol* 89:636-43, 2000.
58. Cervi A, Franceschini SMC, Priore SE. Análise crítica do uso do índice de massa corporal para idosos. *Rev Nutr* 18(6):765-75, 2005.
59. Schwartz RS, Shuman WP, Larson V, Cain KC, Fellingham GW, Beard JC, et al. The effect of intensive endurance exercise training on body fat distribution in young and older men. *Metabolism* 40:545-51, 1991.
60. Kotani K, Tokunaga K, Fujioka S, Kobatake T, Kenoy Y, Yoshida S, et al. Sexual dimorphism of age-related changes in wholebody fat distribution in the obese. *Int J Obes* 18:207-212, 1994.
61. Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Overgaard K, Ringgaard S, Pedersen SB, et al. Comparable reduction of the visceral adipose tissue depot after a diet-induced weight loss with or without aerobic exercise in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *Eur J Endocrinol* 160(5):759-67, 2009.
62. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Diretrizes Brasileiras de Obesidade, 3ª edição. Brasil: 2009-2010.
63. Barbato KBG, Martins RCV, Rodrigues MLG, Braga JU, Francischetti EA, Genelhu V. Efeitos da redução do peso superior a 5% nos perfis hemodinâmico, metabólico e neuroendócrino de obesos grau 1. *Arq Bras Cardiol* 87(1):12-21, 2006.
64. Li Y, Bujo H, Takahashi K, Shibasaki M, Zhu Y, Yoshida Y, et al. Visceral fat: higher responsiveness of fat mass and gene expression to calorie restriction than subcutaneous fat. *Exp Biol Med* 228(5):1118-23, 2003.
65. Nicklas BJ, Wang X, You T, Lyles MF, Demons J, Easter L, et al. Effect of exercise intensity on abdominal fat loss during calorie restriction in overweight and obese postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 89(4):1043-52, 2009.
66. Wood AJJ. Obesity. *New Engl J Med* 346(8):591-601, 2002.
67. Chaston TB, Dixon JB. Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review. *Int J Obes* 32(4):619-28, 2008.
68. Hanusch-Enserer U, Cauza E, Spak M, Endler G, Dunky A, Tura A et al. Improvement of insulin resistance and early atherosclerosis in patients after gastric banding. *Obes Res* 12:284-91, 2004.
69. Hall KD, Hallgreen CE. Increasing weight loss attenuates the preferential loss of visceral versus subcutaneous fat: a predicted result of an allometric model. *Int J Obes* 32(4):722-3, 2008.
70. Hallgreen CE, Hall KD. Allometric relationship between changes of visceral fat and total fat mass. *Int J Obes* 32(5):845-52, 2008.
71. Smith SR, Zachwieja JJ. Visceral adipose tissue: a critical review of intervention strategies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23:329-35, 1999.
72. Lee S, Kuk JL, Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, Graham TE, et al. Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 99(3):1220-5, 2005.
73. Ross R, Janssen I, Dawson J, Kungl AM, Kuk JL, Wong SL, et al. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obes Res* 12(5):789-98, 2004.
74. Okura T, Nakata Y, Lee DJ, Ohkawara K, Tanaka K. Effects of aerobic exercise and obesity phenotype on abdominal fat reduction in response to weight loss. *Int J Obes* 29(10):1259-66, 2005.
75. Giannopoulos I, Ploutz-Snyder LL, Carhart R, Weinstock RS, Fernhall B, Goulopoulos S, et al. Exercise is required for visceral fat loss in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 90(3):1511-18, 2005.
76. Lynch NA. Reductions in visceral fat during weight loss and walking are associated with improvements in VO (2 max). *J Appl Physiol* 90:99-104, 2001.
77. Barzilai N, Banerjee S, Hawkins M, Chen W, Rossetti L. Calorie restriction reverses hepatic insulin resistance in aging rats by decreasing visceral fat. *J Clin Invest* 101:1353-69, 1998.
78. Redman LM, Heilbronn LK, Martin CK, Alfonso A, Smith SR, Ravussin E, et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 92(3):865-72, 2007.
79. Miyashita Y, Koide N, Ohtsuka M, Ozaki H, Itoh Y, Oyama T, et al. Beneficial effect of low carbohydrate in low calorie diets on visceral fat reduction in type 2 diabetic patients with obesity. *Diabetes Res Clin Pract* 65:235-41, 2004.
80. Due A, Toubro S, Skov AR, Astrup A. Effect of normal-fat diets, either medium or high in protein, on body weight in overweight subjects: a randomized 1-year trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28:1283-90, 2004.
81. Skov AR, Toubro S, Bulow J, Krabbe K, Parving HH, Astrup A. Changes in renal function during weight loss induced by high vs low-protein low-fat diets in overweight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23:1170-7, 1999.
82. Racette SB, Weiss EP, Villarela DT, Harif H, Steger-May K, Schechtman KB, et al. One year of caloric restriction in humans: feasibility and effects on body composition and abdominal adipose tissue. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61(9):943-50, 2006.
83. Martin WH 3rd. Effects of acute and chronic exercise on fat metabolism. *Exerc Sport Sci Rev* 24:203-31, 1996.
84. Richelsen B. Increased alpha 2- but similar beta-adrenergic receptor activities in subcutaneous gluteal adipocytes from females compared with males. *Eur J Clin Invest* 16(4):302-9, 1986.

Curriculum Vitae abreviado de la autora

Claudia Porto Sabino Pinho. Nutricionista, graduada en Nutrición, Universidad Federal de Pernambuco (UFPE), Pernambuco, Brasil; especialista en Nutrición Clínica, Associação Brasileira de Nutrição – ASBRAN; Maestra en Nutrición, UFPE; Doctora en Nutrición, UFPE. Actualmente es tutora y preceptora del Programa de Residencia en Nutrición Clínica de Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE/ UPE) y nutricionista del Hospital de lãs Clínicas (HC/UFPE).

Evaluación de la metastasectomía pulmonar para el tratamiento de los sarcomas ginecológicos

Reviewing pulmonary metastasectomy for treatment of gynecologic sarcomas

Matthew Anderson

Assistant Professor and Director, Clinical and Translational Research, Department of Obstetrics and Gynecology Division of Gynecologic Oncology, Dan L. Duncan Cancer Center, Baylor College of Medicine, Houston, EE.UU.

Nonna V. Kolomeyevskaya, MD, Department of Gynecologic Oncology, Roswell Park Cancer Center, Buffalo, Nueva York, EE.UU.

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsic.php/125321

Recepción: 6/12/2012 - Aprobación: 16/5/2013
Primera edición, www.siicsalud.com: 28/6/2013
Segunda edición, ampliada y corregida: 21/2/2014

Enviar correspondencia a: Matthew Anderson,
Division of Gynecologic Oncology, Dan L.
Duncan Cancer Center, Baylor College of
Medicine, Houston, Texas 77030 USA, 77030,
Texas, EE.UU.
matthew@bcm.edu



Artículo en inglés, especialidades
médicas relacionadas, producción bi-
bliográfica y referencias profesionales
de los autores.

Abstract

Gynecologic sarcomas frequently portend poor prognosis due to hematogenous dissemination and distant spread. Treatment options are limited and existing chemotherapy regimens typically do not result in prolonged survival. Surgical resection of pulmonary metastases appears to be a feasible therapeutic approach for patients with isolated recurrences offering prolonged remission with acceptable quality of life. In this paper, we review current literature and survival outcomes in patients with uterine sarcomas and discuss the importance of the clinicopathologic criteria that should guide selection of optimal candidates for this intervention.

Key words: uterine leiomyosarcoma, pulmonary resection, metastasectomy

Resumen

Los sarcomas ginecológicos con frecuencia auguran un mal pronóstico debido a la diseminación hematógena y por sus metástasis a distancia. Las opciones de tratamiento son limitadas y existen regímenes de quimioterapia que no resultan en una supervivencia prolongada. La resección quirúrgica de las metástasis pulmonares parece ser una medida terapéutica factible en pacientes con recurrencias aisladas, ya que ofrece remisiones prolongadas con una aceptable calidad de vida. En este trabajo se efectuó una revisión de la literatura sobre la supervivencia de las pacientes con sarcomas uterinos y se discute la importancia de los criterios clinicopatológicos que deberían guiar la selección de candidatas óptimas para esta intervención.

Palabras clave: leiomioma uterino, resección pulmonar, metastasectomía

Introducción

Los sarcomas uterinos son neoplasias malignas raras pero agresivas que pueden surgir a partir del tejido endometrial del miometrio.¹ De éstos, el leiomioma de útero es el más común y representa casi el 36% de los casos.¹ Hasta el 70% de las mujeres con diagnóstico de leiomioma de útero inicialmente presentan la enfermedad confinada al útero. Sin embargo, la mayoría de las mujeres tendrán una recaída, con el resultados de una supervivencia a cinco años que varía entre el 37.9% y el 52%.²⁻⁴ La supervivencia de las mujeres con diagnóstico de sarcoma de endometrio de alto grado y de carcinomas uterinos es similar, y varía entre el 47% y el 65%.⁵ Debido a la tendencia de estos tumores a la diseminación hematógena, las metástasis pulmonares son de presentación frecuente. Paradójicamente, al momento de la estadificación mediante linfadenectomía u ooforectomía, la incidencia de metástasis ocultas en ausencia de enfermedad extrauterina manifiesta para los leiomiomas de útero no excede el 6.6%.⁶ Desafortunadamente, las opciones quimioterapéuticas existentes ofrecen poca oportunidad para la supervivencia a largo plazo; la expectativa de vida para las mujeres con metástasis pulmonares es escasa, y normalmente el promedio es menor de 12 meses.⁷

Papel de la cirugía

Teniendo en cuenta que casi el 28% de las pacientes con tumores ginecológicos se enfrentan, en última ins-

tancia, a metástasis pulmonares, vale la pena considerar la resección quirúrgica como parte del tratamiento.⁵

El concepto de metastasectomía pulmonar data desde 1882.^{5,8} A través de los años, la resección quirúrgica de metástasis pulmonares aisladas ha sido efectuada en pacientes con una variedad de tumores sólidos que incluyen los sarcomas de útero.² Creemos que la literatura actual y la experiencia clínica respaldan el papel de la metastasectomía pulmonar, en especial para las pacientes que no presentan evidencia de enfermedad extrapulmonar. En función del tamaño y la localización de la lesión, la extensión de la cirugía necesaria para lograr la resección óptima puede variar desde la escisión en cuña, la segmentectomía o lobulectomía hasta la neumonectomía unilateral total. Recientemente, los abordajes quirúrgicos han evolucionado y han incorporado la toracoscopia videoasistida.^{3,5} En forma tradicional, la metastasectomía pulmonar se consideró para mujeres con diagnóstico de leiomioma de útero en el contexto de una recurrencia pulmonar aislada con buen control del sitio del tumor primario.² Bajo estas circunstancias, la literatura actual sugiere que la resección completa de una única metástasis se asocia con una supervivencia del 48.6% a los cinco años, hasta para mujeres con un intervalo libre de enfermedad menor de 12 meses.² Si se tiene en cuenta que las metástasis solitarias se desarrollan en aproximadamente un 25% de las mujeres con leiomioma de útero en estadio I, creemos que la supervivencia prolongada y una

calidad de vida aceptable son suficientes para justificar esta intervención.² Las complicaciones potenciales de estos procedimientos pueden ser serios e incluyen neumonía, pérdida de aire prolongada, hemotórax, infecciones, derrame pleural, edema pulmonar, fístulas broncopulmonares e insuficiencia respiratoria.^{7,9} Los informes indican que la morbilidad asociada a la resección de las metástasis pulmonares de varios cánceres varía de un 10% a un 18%. Sin embargo, la tasa de mortalidad es realmente modesta y es casi siempre menor del 5%.⁹

Recientemente, hemos descrito un caso de leiomiomas vaginal con dos recurrencias pulmonares.¹⁰ La primera recaída fue diagnosticada tres meses luego de la terapia y fue tratada con un curso prolongado de quimioterapia; fue seguida por otra recurrencia de localización similar 19 meses después. Con posterioridad, se realizó una toracotomía que resultó en la remisión completa y en un intervalo libre de enfermedad de más de 24 meses sin ningún tratamiento posterior.¹⁰ En el seguimiento clínico se demostró que esta paciente permanece libre de enfermedad por más de 50 meses.

Otros informes de casos y de análisis retrospectivos publicados describen escenarios clínicos similares. En la actualidad, los estudios grandes son escasos y se necesitan análisis de las variables clinicopatológicas para la selección de candidatos óptimos para la cirugía. Además, para elegir un paciente con una adecuada reserva pulmonar que sea apto para ser sometido a una cirugía de este tipo, se debería considerar la resecabilidad de las metástasis sobre la base del tamaño y la localización.^{1,5} Los exámenes preoperatorios deberían incluir una tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis. En algunos casos seleccionados debería realizarse una tomografía por emisión de positrones. Las linfadenopatías medias-tínicas detectadas con cualquiera de estas técnicas necesitan confirmación histológica y el diagnóstico de cáncer pulmonar debe ser excluido.⁵

El crecimiento del número y del tamaño de las metástasis, el sitio del tumor primario, el grado histológico, la presencia de lesiones bilaterales, el tiempo de duplicación del tumor y el intervalo libre de enfermedad menor de 12 a 24 meses están asociados con los resultados clínicos luego de la cirugía.^{2,4} Para ilustrar con mayor detalle este punto se realizó un estudio comparativo de los resultados de supervivencia de pacientes con sarcoma uterino que fueron sometidas a resecciones por metástasis unilaterales o bilaterales, y se encontró una diferencia en la mediana de la supervivencia de 39 meses *versus* 27 meses, respectivamente.⁴ El mismo grupo de investigadores comunicó una disminución progresiva de la supervivencia sobre la base del aumento del número de lesiones pulmonares: la mediana de supervivencia luego de la resección de dos a tres lesiones fue de 35 meses, a diferencia de 16 meses en pacientes con más de cuatro tumores.⁷ Yoshinaga y colaboradores¹ estudiaron una serie de casos en los que observaron la evolución de las pacientes con sarcoma uterino; describieron dos casos de leiomiomas de útero de grado IC y un caso de sarcoma del estroma de endometrio que fueron sometidos a metastasectomía pulmonar. El intervalo libre de enfermedad fue de 11-12 meses y cada metástasis del tumor medía 2 cm de diámetro. Las dos pacientes permanecen con vida al momento de completar el estudio; la paciente con el leiomiomas de útero presentó una supervivencia de 4.6 años y la enferma con el sarcoma del estroma de endometrio sobrevivió 2.4 años.

Es difícil de estimar si el tamaño del tumor puede servir como límite para la resección quirúrgica. Levenback y colaboradores⁴ demostraron que algunos tumores de hasta 2 cm presentan una mediana de supervivencia de 70 meses. Por lo contrario, aquellos tumores mayores de 2 cm tienen una mediana de supervivencia de 30 meses. Se podría especular con que los pacientes con tumores grandes tienen más probabilidades de tener malos resultados debido a la resección incompleta o a enfermedad microscópica residual, y que esto resulta en un intervalo libre de enfermedad y una supervivencia global menores, así como en un aumento de la morbilidad posoperatoria. Sin embargo, no hay evidencia disponible en la actualidad para diferenciar estas posibilidades. Por lo tanto, se debe ofrecer a cada paciente una consideración individual con respecto a su aptitud para la cirugía teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios. Varios informes indican que la resecabilidad de las metástasis, más allá del número absoluto, es el factor de pronóstico más crítico que influye en la supervivencia.^{4,5,9,11} Anderson y colaboradores⁷ demostraron que los pacientes con resección completa del tumor con márgenes de seguridad tuvieron una mediana de supervivencia de 26 meses, en comparación con 18 meses de aquellos que presentaban enfermedad residual.

Otros factores

El análisis de las variables clinicopatológicas demuestra que la edad, el tipo de resección ginecológica y pulmonar, la histopatología, el compromiso de los ganglios linfáticos y el sincronismo *versus* el metacronismo de las metástasis pulmonares no afectan la supervivencia.⁵

Una cuestión importante para abordar es si los pacientes requieren terapia adyuvante luego de la cirugía de resección. En el caso que describimos, la paciente con recurrencia pulmonar del leiomiomas vaginal no recibió quimioterapia adyuvante y tuvo una remisión prolongada por más de 24 meses. Sin embargo, Calvero y colaboradores⁵ describieron recaídas sistémicas en la mayoría de los pacientes luego de la metastasectomía, incluyendo enfermedad pulmonar recurrente. Esto destaca la naturaleza de la enfermedad, que presenta tendencia a la diseminación sistémica.

La combinación de la resección quirúrgica con tratamiento adyuvante puede ayudar a lograr el control tanto de la enfermedad local como de la diseminada, y resultar en una remisión prolongada para algunas neoplasias. Los sarcomas del estroma de endometrio de bajo grado son neoplasias raras que se caracterizan por su curso relativamente indolente y alcanzan una supervivencia del 92.3% a los cinco años.¹² Estos tumores tienden a responder a la terapia hormonal, por lo que hacen de esta una estrategia viable para el tratamiento de la enfermedad residual o recurrente. Las metástasis en la pelvis y el pulmón no son inusuales; Mizuno y colegas¹² describieron una paciente con dos recurrencias pulmonares que fue sometida a una resección pulmonar en dos oportunidades y fue tratada con acetato de medroxiprogesterona por 66 meses, con el resultado de una remisión completa.

Otros estudios acerca de la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante en pacientes con sarcomas de hueso y tejidos blandos que se sometieron a la resección de metástasis pulmonares mostraron que éstas no tuvieron impacto sobre la supervivencia o sobre las recurrencias.^{3,13,14} Buró y colaboradores³ estudiaron los resultados de las resecciones pulmonares a repetición en pacientes con sarcomas e informaron que la tasa de recurrencia fue del 81% en

aquellos con leiomiocarcinoma de útero, leiomiocarcinoma de extremidades y de otros sitios. De todos ellos, el 48% de los enfermos fueron sometidos a metastasectomía pulmonar y presentaron una mejoría sobre la supervivencia global. La mediana de supervivencia global alcanzada a los 69.9 meses fue del 52%. En consonancia con otros estudios, estos investigadores también determinaron que el papel pronóstico de intervalo libre de enfermedad mantiene su valor no sólo para los pacientes sometidos a metastasectomía inicial, sino también en casos de metástasis pulmonares recurrentes que requieren intervenciones repetidas.³ En pacientes con sarcomas de tejidos blandos, las resecciones repetidas de las lesiones metastásicas continúan siendo la única modalidad que puede mejorar la supervivencia hasta un 36%.¹⁵

Conclusiones

En conclusión, creemos que la metastasectomía pulmonar en las pacientes con sarcoma uterino, así como en otras neoplasias ginecológicas, es una estrategia terapéutica de utilidad con potencial para lograr la remisión prolongada y una buena calidad de vida. Cuando se considera esta intervención, los oncólogos deben seleccionar los candidatos óptimos basados en el estado general, la resecabilidad del tumor y la capacidad pulmonar residual. Una adecuada selección de los pacientes y el enfoque individualizado asistencial son críticos para minimizar la morbilidad quirúrgica y optimizar el bienestar luego de la cirugía. Son necesarios estudios a futuro para determinar si la quimioterapia adyuvante luego de la resección podría incrementar la supervivencia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Cómo citar este artículo

Anderson M, Kolomeyevskaya N. Evaluación de la metastasectomía pulmonar para el tratamiento de los sarcomas ginecológicos. *Salud i Ciencia* 20(5):518-20, May 2014.

How to cite this article

Anderson M, Kolomeyevskaya N. The case for resecting pulmonary metastases from gynecologic sarcomas. *Salud i Ciencia* 20(5):518-20, May 2014.

Autoevaluación del artículo

Los leiomiocarcinomas de útero se caracterizan por su tendencia a la diseminación hematogena, por lo que las metástasis pulmonares son de presentación frecuente.

¿En qué grupo de mujeres con leiomiocarcinoma uterino puede considerarse la metastasectomía pulmonar como una opción segura?

A, Aquellas con leiomiocarcinoma uterino sin tratamiento previo; B, Aquellas con antecedentes de leiomiocarcinoma uterino con múltiples recurrencias luego de un intervalo prolongado libre de enfermedad; C, Aquellas con antecedentes de leiomiocarcinoma uterino con recidiva tras un intervalo breve libre de enfermedad; D, Aquellas con una metástasis pulmonar única; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/125321

Bibliografía

1. Yoshinaga M, Togami S, Tsuji T, et al. Clinical outcome of metastatic uterine leiomyosarcoma and carcinosarcoma in a single institute. *J Obstet Gynaecol Res* 33(6):818-22, 2007.
2. Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K, et al. Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127(4):1107-12, 2004.
3. Burt BM, Oejo S, Mery CM, et al. Repeated and aggressive pulmonary resections for leiomyosarcoma metastases extends survival. *Ann Thorac Surg* 92(4):1202-7, 2011.
4. Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, Hoskins WJ, Atkinson EN, Lewis JL Jr. Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 45(2):202-5, 1992.
5. Calvero JM, Deschamps C, Cassivi SD, et al. Gynecologic cancers: factors affecting survival after pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 81(6):2004-7, 2006.

6. Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas. *Cancer* 112(4):820-830, 2008.
7. Anderson TM, McMahon JJ, Nwogu CE, et al. Pulmonary resection in metastatic uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol* 83(3):472-6, 2001.
8. Barney JD, Churchill CE. Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung. *J Urol* 42:269-76, 1939.
9. Tangjitgamol S, Levenback C, Beller U, Kavanagh J. Papele of surgical resection for lung, liver, and central nervous system metastases in patients with gynecological cancer: a literature review. *Int J Gynecol Cancer* 14:399-422, 2004.
10. Anderson ML, Bodurka DC. Thoracotomy for the management of recurrent vaginal leiomyosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 181:188-90, 2008.
11. Girard P, Baldeyrou P, Le Chevalier T, Lemoine G, Tremblay C, Speilman M, Grunewald D. Surgical resection of pulmonary metastases. Up to

- what number? *Am J Respir Crit Care Med* 149(2 Pt 1):469-76, 1994.
12. Mizuno M, Yatabe Y, Nawa A, Nakanishi T. Long-term medroxyprogesterone acetate therapy for low-grade endometrial stromal sarcoma. *Int J Clin Oncol* 2011 [Epub ahead of print].
13. Lanza LA, Putnam JB Jr, Benjamin RS, Roth JA. Response to chemotherapy does not predict survival after resection of sarcomatous pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 51:219-24, 1991.
14. Porter GA, Cantor SB, Walsh GL, et al. Cost-effectiveness of pulmonary resection and systemic chemotherapy in the management of metastatic soft tissue sarcoma: a combined analysis from the University of Texas M.D. Anderson and Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127:1366-72, 2004.
15. Weiser MR, Downey RJ, Leung DH, Brennan MF. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma. *J Am Coll Surg* 191:184-90, 2000.

Curriculum Vitae abreviado del autor



Matthew Anderson. Profesor Asistente y Director de Investigaciones Clínicas, Ginecología, Facultad de Medicina Baylor, Houston, Texas. EE.UU. Miembro de la Facultad Americana de Obstetricia y Ginecología. Miembro del Grupo de Trabajo de Análisis para el Proyecto sobre Cáncer Cervical, Consorcio Atlas del Genoma del Cáncer. Vice-presidente de la Comisión Revisora Institucional (BCM). Ganador del Premio Investigación sobre el Cáncer de Ovarios, Fundación Cáncer Ginecológico. Ha presentado más de 100 abstracts en reuniones científicas. Ha publicado más de 50 artículos y 12 capítulos para distintos libros. Revisor ad hoc para 12 periódicos. Ha obtenido fondos de becas de la Fundación Nacional de Ciencia (EE.UU.), Institutos Nacionales de Salud (EE.UU.), el Instituto para la Prevención e Investigación del Cáncer de Texas, Fundación Burroughs Wellcome, March of Dimes, el Fondo de Investigación para el Cáncer de Ovarios, y la Fundación de Sarcoma de América.

Puesta al día de la terapia con corticoides intranasales

Update on therapy with intranasal corticosteroids

Duygu Keskin

Department of Otorhinolaryngology, University of Osmangazi, Eskisehir, Turquía

Cemal Cingi, Department of Otorhinolaryngology, University of Osmangazi, Eskisehir, Turquía

Ibrahim Sayin, Department of Otorhinolaryngology, University of Osmangazi, Eskisehir, Turquía

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsic.php/131833

Segunda edición, ampliada y corregida: 23/11/2013

Enviar correspondencia a: Cemal Cingi, Department of Otorhinolaryngology, University of Osmangazi, Eskisehir, Turquía, 26020, Eskisehir, Turquía
ccingi@ogu.edu.tr

Artículo en inglés, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

Allergic rhinitis (AR) is a chronic upper respiratory disease, which has increased in prevalence over the last few decades and currently affects between 5% and 40% of the general population in many developed countries. Although it is not associated with severe morbidity and mortality, allergic rhinitis has a major effect on the quality of life in a large number of patients. An effective approach requires treatment of AR and its comorbidities. Intranasal corticosteroids (INS) have been used for the treatment of rhinitis since the early 1970s. Intranasal corticosteroids are now considered the most effective and first line therapy for the nasal symptoms of allergic rhinitis. Many studies have shown that INS, particularly the newer preparations are safe medications with minimal to no serious side effects. This report presents an update on intranasal corticoid therapy.

Key words: intranasal corticoids, topical corticosteroids, allergic rhinitis, safety, efficacy, side effect, mechanism of action, pharmacology

Resumen

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad crónica del tracto respiratorio superior cuya prevalencia ha aumentado en las últimas décadas; en la actualidad afecta entre el 5% y el 40% de la población general en muchos países desarrollados. Aunque no se asocia con morbilidad grave o mortalidad, en un número considerable de enfermos la RA afecta sustancialmente la calidad de vida. El tratamiento eficaz incluye el tratamiento de la RA y de las comorbilidades. Los corticoides intranasales (CIN) se utilizan para el tratamiento de la RA desde principios de la década de 1970. En la actualidad, los CIN se consideran los agentes más eficaces y la terapia de primera línea para aliviar los síntomas de la RA. Diversos estudios han demostrado que los CIN y, en especial, los preparados más nuevos, son fármacos seguros, asociados con efectos adversos graves mínimos o nulos. En este trabajo se realizó una actualización de la terapia con CIN.

Palabras clave: corticoides intranasales, corticoides tópicos, rinitis alérgica, seguridad, eficacia, efectos adversos, mecanismo de acción, farmacología

Introducción

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad de alta prevalencia, caracterizada por prurito nasal, estornudos, rinorrea acuosa y obstrucción nasal. La RA afecta aproximadamente el 5% a 40% de la población general en muchos países desarrollados y la frecuencia está en aumento.^{1,2} La prevalencia de la RA varía sustancialmente de un país a otro. La frecuencia de RA diagnosticada por el profesional es del 16.9% en Italia, 28.5% en Bélgica, 26% en el Reino Unido y 20.1% en Turquía.^{3,4} La RA por lo general es subestimada (por el enfermo) o no reconocida (por el profesional), motivos por los cuales la prevalencia es muy variable. En un estudio que aplicó un cuestionario, la prevalencia de RA referida por los enfermos fue de 29.6%.⁵ La RA ejerce consecuencias considerables sobre el rendimiento laboral y escolar y sobre la calidad de vida. Por lo tanto, es necesario el tratamiento eficaz de la RA y las comorbilidades, entre ellas, el asma y la sinusitis.²

Los corticoides intranasales (CIN) han sido utilizados en el tratamiento de la rinitis desde principios de la década del 70. En la actualidad se los considera los agentes más eficaces y la terapia de primera línea para los síntomas nasales de la RA. Según las guías ARIA, la utilización como profilaxis o terapéutica de los CIN puede controlar la mayoría de los síntomas nasales de la RA; estas guías recomiendan los CIN como tratamiento de primera línea para la RA moderada a grave.¹

Mecanismo de acción y farmacología de los CIN

Los CIN inhiben muchos procesos inflamatorios de las reacciones de hipersensibilidad. Los corticoides actúan principalmente mediante la regulación de la síntesis proteica al unirse a los receptores intracelulares de los glucocorticoides y modular la expresión de genes involucrados en la respuesta inflamatoria.⁶ Los corticoides inhiben la activación de los linfocitos T, evitan el aumento de las interleuquinas (IL) correspondientes al patrón colaborador Th2, tales como IL-4, IL-5 e IL-13, e inhiben la infiltración eosinófila, la supervivencia de los eosinófilos y la producción de IL-2. Estos fármacos también disminuyen el número de macrófagos tisulares y suprimen la liberación de IL-1, factor de necrosis tumoral alfa y factor estimulante de colonias de granulocitos.^{7,8} En el contexto del tratamiento de la RA, los corticoides bloquean la síntesis y la liberación de citoquinas y quimioquinas de los linfocitos T, las células epiteliales, los eosinófilos y las células cebadas, de forma tal que inhiben la infiltración local de las células inflamatorias y disminuyen la producción de los mediadores de la reacción precoz y tardía.⁸ Los corticoides tópicos, administrados en dosis únicas, suprimen la reacción de fase tardía, en tanto que las dosis repetidas se asocian con la supresión de las respuestas precoz y tardía.⁹

El primer corticoide tópico utilizado fue la dexametasona en gotas nasales. Aunque este preparado es muy

eficaz, la absorción sistémica es alta, motivo por el cual se asocia con efectos adversos, similares a los que se observan con los corticoides administrados por vía sistémica, que limitan su utilización.¹⁰ Los CIN más nuevos tienen un perfil farmacodinámico y farmacocinético completamente diferente, con actividad local y riesgo mínimo de efectos adversos sistémicos. Actualmente, se dispone de 8 CIN aprobados para el tratamiento de la RA: dipropionato de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de mometasona y acetona de triamcinolona.⁸ La ciclesonida, el CIN más nuevo, es una prodroga que se metaboliza en la mucosa nasal a la forma activa, desisobutiril ciclesonida.¹²

El objetivo de la terapia con CIN es alcanzar las concentraciones adecuadas en los receptores en la mucosa nasal y limitar la cantidad de fármaco que pasa a la circulación sistémica.

Poencia tópica

La potencia tópica de los corticoides habitualmente se determina con la prueba de McKenzie, que valora la intensidad de la actividad vasoconstrictora cutánea. Mediante este método se constató el siguiente orden de potencia: propionato de fluticasona > furoato de mometasona > budesonida > flunisolida > acetona de triamcinolona.^{5,10,11} La vasoconstricción no se correlaciona en forma directa con la eficacia antiinflamatoria, pero refleja los efectos relativos de los diferentes agentes en la mucosa nasal. Otro marcador de la potencia tópica es la afinidad de unión por los receptores para los glucocorticoides. La alta afinidad de los agentes por los receptores se asocia con concentraciones elevadas del fármaco en la mucosa nasal. Se ha observado que la afinidad de unión a los receptores, en orden de mayor a menor, es: furoato de mometasona, propionato de fluticasona, budesonida, acetona de triamcinolona y dexametasona.¹⁵

Solubilidad en lípidos

Los agentes altamente lipofílicos son captados más rápidamente en la mucosa nasal, se retienen más en el tejido nasal y presentan mayor capacidad para interactuar con los receptores para los glucocorticoides.¹³

La liposolubilidad de los CIN es inferior para la flunisolida, seguida en orden creciente por acetona de triamcinolona, budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona y furoato de mometasona.¹³ Se ha referido que la liposolubilidad del propionato de fluticasona es 3 veces superior a la del dipropionato de beclometasona, 300 veces más alta que la de la budesonida y al menos 1 000 veces superior a la de la flunisolida y la acetona de triamcinolona.¹⁶

Biodisponibilidad sistémica

El factor principal que determina la biodisponibilidad sistémica de los CIN es la cantidad del fármaco que se absorbe directamente desde la mucosa nasal y que no sufre inactivación de primer paso hepático. La porción del fármaco que se deglute es absorbida por el tracto gastrointestinal e inactivada por el primer paso de metabolismo hepático.¹⁷ Luego de la administración oral, los agentes más nuevos –propionato de fluticasona, furoato de mometasona y ciclesonida– tienen menor biodisponibilidad sistémica respecto de los primeros agentes (menos del 2%, 0.1% y 0.1%, respectivamente) y se considera que pasan escasamente a la circulación sistémica como consecuencia de su alta lipofilidad.¹¹ La biodisponibili-

dad sistémica para los CIN más antiguos es la siguiente: 40% a 50% para acetona de triamcinolona, 50% para la flunisolida, 30% a 40% para la budesonida y 40% a 50% para el dipropionato de beclometasona.¹¹ (Tabla 1).

Tabla 1. Biodisponibilidad sistémica de los corticoides intranasales.⁸

Corticoide	Biodisponibilidad (%)
Furoato de fluticasona	0.5
Ciclesonida	< 0.1
Furoato de mometasona	< 0.1
Propionato de fluticasona	0.51 (aerosol) 0.06 (gotas nasales)
Budesonida	31
Dipropionato de beclometasona	44
Triamcinolona	44
Flunisolida	40-50
Dexametasona	> 80

Eficacia

Los CIN representan el tratamiento disponible más eficaz para controlar los síntomas de la RA.¹ Diversos estudios clínicos confirmaron la superioridad de los CIN respecto de los antihistamínicos de segunda generación en términos de los puntajes de congestión nasal y de síntomas nasales totales.^{18,19} Igualmente, son superiores a los antagonistas de los leucotrienos al considerar el alivio sintomático.²⁰ En comparación con el antihistamínico loratadina, la triamcinolona y la fluticasona mejoraron más los síntomas de la rinitis.^{18,19} Llegamos a las mismas conclusiones: los CIN son más rentables que los antagonistas de los receptores H₁ de segunda generación.¹⁹ La información en conjunto no sugiere beneficios importantes con la combinación de antihistamínicos y CIN en la RA estacional. La terapia combinada con antihistamínicos y CIN está contemplada en las guías ARIA, para la RA persistente, moderada a grave, que no se controla con CIN.¹ A pesar de las diferencias en las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de los diversos CIN, no se observaron diferencias clínicas en la eficacia entre los distintos agentes.¹³ En otros estudios se registró eficacia similar para el propionato de fluticasona y el furoato de mometasona en el alivio de los síntomas alérgicos;²¹ se encontró la misma eficacia con la solución acuosa de acetona de triamcinolona y propionato de fluticasona en la reducción del puntaje total de síntomas nasales.²²

Seguridad

Si bien se considera que el tratamiento de la RA con CIN se asocia con efectos adversos graves nulos o mínimos, el mayor uso de estos fármacos y la utilización por períodos prolongados en la población pediátrica y en los sujetos de edad avanzada han motivado preocupación en relación con el perfil de seguridad. Diversos trabajos investigaron los efectos de los CIN sobre el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS), el crecimiento y el metabolismo óseo y los cambios oculares.

Efectos sobre el eje HHS

Un efecto adverso infrecuente de los corticoides es la retroalimentación negativa sobre el eje HHS. La funcionalidad del eje puede evaluarse en forma basal (concentración plasmática matutina de cortisol, excreción de cortisol

libre en orina de 24 horas y concentraciones plasmáticas de cortisol integrado de 24 horas) y con pruebas dinámicas (prueba del factor de liberación de corticotrofina, hipoglucemia inducida por insulina y prueba de metapirona).²³ Los estudios clínicos que analizaron los efectos de los CIN sobre el índice de función basal (mediante la determinación de los niveles de cortisol) no revelaron efectos significativos con el dipropionato de beclometasona en dosis de 200 µg a 800 µg por día, acetónida de triamcinolona en dosis de 220 µg por día, propionato de fluticasona en dosis de 200 µg/día y furoato de mometasona, en dosis de 200 µg diarios.²⁴

Diversos estudios mostraron que los CIN ejercen efectos mínimos sobre el eje HHS cuando son administrados en una única dosis por la mañana y que no se asocian con efectos adversos graves sobre el ritmo circadiano del eje HHS en pacientes adultos o pediátricos. La administración de una dosis diaria por la mañana es muy importante en los niños prepúberales, en quienes la secreción de la hormona de crecimiento es pulsátil y nocturna; el inicio de los pulsos coincide con el descenso normal de los niveles plasmáticos de cortisol, por la noche.¹⁷ La beclometasona (en dosis de 200 µg, 400 µg y 800 µg por día), administrada por la mañana y por la tarde ocasionó una disminución de la excreción de cortisol.²⁵ En un estudio que valoró la actividad sistémica mediante la determinación del cortisol libre en orina de 24 horas y los niveles plasmáticos de cortisol por la mañana, en pacientes de más de 12 años con RA perenne, no se observaron diferencias clínicamente significativas entre los grupos asignados a ciclosonida y placebo.¹²

Asimismo, los trabajos que estudiaron los efectos de los CIN sobre la función dinámica (mediante la estimulación adrenocorticotrófica) no mostraron cambios significativos con 336 µg por día de dipropionato de beclometasona, 200 µg y 400 µg dos veces por día de propionato de fluticasona, 220 µg y 400 µg por día de acetónida de triamcinolona, 200 µg por día de budesonida y 200 µg por día de furoato de mometasona.^{24,25}

Efectos sobre el crecimiento y el metabolismo óseo

Es bien sabido que los corticoides por vía sistémica se asocian con efectos negativos sobre el crecimiento. Varios estudios en niños analizaron los efectos de los CIN sobre el crecimiento. En una investigación controlada con placebo, en niños de 6 a 9 años seguidos durante un año, el tratamiento con dipropionato de beclometasona (en dosis de 168 µg dos veces por día) se asoció con una reducción leve pero estadísticamente significativa de la velocidad de crecimiento.²⁶

Sin embargo, otros estudios con CIN no mostraron disminuciones en el crecimiento en la talla. En un estudio en niños de 3 a 9 años, el furoato de mometasona (100 a 200 µg/día) no se asoció con reducción de la velocidad de crecimiento.²⁷ El propionato de fluticasona en solución acuosa (200 µg/día, una vez por día) no afectó el crecimiento de niños prepúberales, respecto del placebo.²⁸ En otra investigación se evaluaron los efectos de la acetónida de triamcinolona en dosis de 110 µg y del propionato de fluticasona en dosis de 220 µg sobre la velocidad del crecimiento de las extremidades inferiores, mediante knemometría, y no se registró supresión del crecimiento.²⁹

La osteocalcina es un marcador bioquímico que ha sido utilizado para conocer los efectos de los CIN sobre el crecimiento. En un estudio no se encontraron diferencias significativas en los niveles de la osteocalcina entre los

enfermos tratados con CIN o placebo.²⁴ En otro estudio no se registraron cambios en la concentración sérica de la osteocalcina, la hormona paratiroidea y la fosfatasa alcalina total en los niños tratados con dipropionato de beclometasona.³⁰ Los hallazgos en conjunto indicaron que los CIN, administrados en las dosis recomendadas, no se asocian con trastornos del crecimiento. Sin embargo, se requieren más estudios a largo plazo para conocer cuáles son los agentes que inducen cambios significativos en el crecimiento y para determinar los posibles efectos aditivos cuando se utilizan simultáneamente corticoides por vía inhalatoria y oral.^{13,17}

Efectos oculares

No existen indicios categóricos de que los CIN, en las dosis recomendadas, se asocian con cataratas o glaucoma. La ciclosonida se comparó con placebo en pacientes de 12 años o más, con RA perenne. No se registraron diferencias clínicamente significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros evaluados: presión intraocular, cataratas corticales, cataratas posteriores subcapsulares y opalescencias nucleares.^{12,31} En una investigación, la utilización prolongada de budesonida y dipropionato de beclometasona no aumentó el riesgo de hipertensión ocular o de cataratas posteriores subcapsulares.³²

Efectos adversos locales

La epistaxis, el ardor, la sequedad, la irritación epitelial y las costras nasales son los efectos adversos tópicos más comunes asociados con el uso de CIN, con una frecuencia aproximada del 5% a 10%.^{13,17} En una revisión clínica de 4 500 enfermos no se encontraron indicios de supresión del eje HHS en niños o adultos. Los efectos adversos más comunes fueron la epistaxis, la cefalea y la faringitis.³³

En un estudio de 4 semanas, a doble y ciego y controlado con placebo, en niños de 2 a 5 años, la frecuencia de epistaxis fue del 5.1% entre los enfermos que recibieron acetónida de triamcinolona y del 5% en el grupo placebo. La tos y la cefalea también fueron más frecuentes respecto del grupo placebo.³⁴

Se han referido unos pocos casos de perforaciones del tabique nasal en asociación con el uso de CIN.³⁵ Para minimizar el riesgo de perforación septal es importante enseñar a los enfermos la técnica apropiada de administración, que consiste en apartar el aerosol del tabique nasal, hacia la pared lateral de la nariz.³⁶ No se encontraron indicios de atrofia o metaplasia de la mucosa nasal en asociación con el tratamiento con furoato de mometasona y propionato de fluticasona.^{37,38} Las mejoras en los aditivos y el uso correcto de los dispositivos de aplicación de los aerosoles nasales reducen la incidencia de efectos adversos locales.³⁶

Consideraciones clínicas

Aunque antes se asumía que el inicio del efecto tenía lugar días o semanas después de comenzado el tratamiento con CIN, en la actualidad es sabido que la mayoría de estos agentes actúa en horas. Con la mayoría de los CIN más nuevos se registró mejoría sintomática entre uno y dos días luego del inicio de la terapia.¹³

Los estudios clínicos mostraron que el furoato de mometasona mejora significativamente los puntajes de los síntomas nasales, respecto del placebo, siete horas después de la aplicación de una dosis de 200 µg en sujetos con RA estacional³⁹ y que la ciclosonida mejora los puntajes de síntomas nasales totales en comparación con el placebo, 12 horas después de la aplicación.⁴⁰

Además de las consideraciones acerca de la eficacia y la seguridad, los enfermos pueden mostrar preferencia por algún CIN en particular, un fenómeno que influye en la adhesión a la terapia. El gusto y el olor de la medicación, la facilidad de uso y la comodidad son aspectos importantes a considerar al momento de prescribir CIN.⁴¹ Las preferencias individuales pueden ayudar al profesional a la hora de elegir el mejor agente para cada paciente. Los médicos deben disipar los temores de los enfermos, enseñar a los pacientes y familiares el uso correcto de los CIN y poner énfasis en la seguridad de estos fármacos, con el objetivo de mejorar el cumplimiento de los tratamientos.⁴²

Conclusiones

Los CIN se consideran las drogas más eficaces y la terapia farmacológica de primera línea para la RA estacional y perenne en la población adulta y pediátrica. Los 35 años de experiencia y los múltiples trabajos clínicos han confirmado que, en las dosis recomendadas, los CIN son bien tolerados y sumamente eficaces; los efectos adversos son escasos y benignos. Los CIN más nuevos se asocian con efectos adversos sistémicos y locales insignificantes. Se necesitan investigaciones a largo plazo sobre la seguridad sistémica y local de los CIN para determinar si la terapia se asocia con efectos adversos clínicamente graves.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

RA, rinitis alérgica; CIN, corticoides intranasales; IL, interleuquina; HHS, hipotálamo-hipofisario-suprarrenal.

Cómo citar este artículo

Keskin D, Cingi C, Sayin I. Puesta al día de la terapia con corticoides intranasales. *Salud i Ciencia* 20(5):521-5, May 2014.

How to cite this article

Keskin D, Cingi C, Sayin I. An update on intranasal corticoid therapy. *Salud i Ciencia* 20(5):521-5, May 2014.

Autoevaluación del artículo

Los corticoides intranasales representan la terapia de primera línea para los pacientes con rinitis alérgica.

¿Cuál de los siguientes corticoides intranasales se asocia con baja biodisponibilidad sistémica?

A, Furoato de mometasona; B, Ciclesonida; C, Propionato de fluticasona; D, Todos ellos; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/131833

Bibliografía

- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 63(Suppl. 86):8-160, 2008.
- Spector SL. Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 99:S773-780, 1997.
- Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 24:758-764, 2004.
- Cingi C, Topuz B, Songu M, Kara CO, Ural A, Yaz A, Yildirim M, Miman MC, Bal C. Prevalence of allergic rhinitis among the adult population in Turkey. *Acta Otolaryngol* 130(5):600-606, May 2010.
- Cingi C, Songu M, Ural A, Annesi-Maesano I, Erdogmus N, Bal C, Kahya V, Koc EA, Cakir BO, Selcuk A, Ozlugedik S, Onal K, Midilli R, Ecevit C, Pinar E, Akoglu E, Okuyucu S, Erkan AN. The score for allergic rhinitis study in Turkey. *Am J Rhinol Allergy* 25(5):333-337, Sep-Oct 2011.
- Barnes PJ. Molecular mechanisms of steroid action in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 26(Suppl. 3):18-22, 1996.
- Reed JC, Abidi AH, Alpers JD, et al. Effect of cyclosporine A and dexamethasone on interleukin-2 receptor gene expression. *J Immunol* 137:150-154, 1986.
- Meltzer E. The pharmacological basis for the treatment of perennial allergic rhinitis and non-allergic rhinitis with topical corticosteroids. *Allergy* 52(36 Suppl.):33-40, 1997.
- Andersson M, Andersson P, Pipkorn U. Topical glucocorticosteroids and allergen-induced increase in nasal reactivity: relationship between treatment time and inhibitory effect. *J Allergy Clin Immunol* 82:1019-1026, 1988.
- Miyding N, Andersson M. Topical glucocorticosteroids in rhinitis. *Acta Otolaryngol* 126:1022-1029, 2006.
- Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy* 63:1292-1300, 2008.
- Chervinsky P, Kunjibettu S, Miller DL, Prenner BM, Raphael G, Hall N, Shah T. Long-term safety and efficacy of intranasal ciclesonide in adult and adolescent patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 99(1):69-76, Jul 2007.
- Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? *J Allergy Clin Immunol* 104(4):S144-S149, 1999.
- Meltzer EO. The role of nasal corticosteroids in the treatment of rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 31(3):545-560, Aug 2011.
- Smith CL, Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Arzneimittelforschung* 48(9):956-960, 1997.
- Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 101:S434-S439, 1998.
- Benninger MS, Ahmad N, Marple BF. The safety of intranasal steroids. *Otolaryngol Head Neck Surg* 129(6):739-750, Dec 2003.
- Gehanno P, Desfougères JL. Fluticasone propionate aqueous nasal spray compared with oral loratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 52(4):445-450, 1997.
- Stempel DA, Thomas M. Treatment of allergic rhinitis: an evidence-based evaluation of nasal corticosteroids versus non-sedating antihistamines. *Am J Manag Care* 4:89-96, 1998.
- Ratner PH, Howland WC 3rd, Arastu R, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray provided significantly greater improvement in daytime and nighttime nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis compared with montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol* 90:536-542, 2003.
- Mandi M, Nolop K, Lutsky BN. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. The 194-079 Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 79(3):237-245, 1997.
- Berger W, Kaiser H, Gawchik S, et al. Triamcinolone acetonide aqueous nasal spray and fluticasone propionate are equally effective for relief of nasal symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 129(1):16-23, 2003.
- Boner AL. Effects of intranasal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children. *J Allergy Clin Immunol* 108:S32-S39, 2001.
- Wilson AM, Sims EJ, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone, and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 102:598-604, 1998.
- Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of repeated once daily dosing of three intranasal corticosteroids on basal and dynamic measure of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *J Allergy Clin Immunol* 101:470-474, 1998.
- Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO, et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 105(2):E23-E29, 2000.
- Schenkel E, Skoner D, Bronsky E, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 105(2):E22, 2000.
- Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr, et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 23:407-413, 2002.
- Skoner D, Gentile D, Angelini B, et al. The effects of intranasal triamcinolone acetonide and intranasal fluticasone propionate on short-term bone growth and HPA axis in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 90(1):56-62, 2003.
- Martinati LC, Sette L, Chiozza E, et al. Effect of beclomethasone dipropionate nasal aerosol on serum markers of bone metabolism in children with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 23(12):986-991, 1993.
- Derby L, Maier WC. Risk of cataract among users of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*

- 105:912-916, 2000.
32. Ozturk F, Yuceturk AV, Kurt E, et al. Evaluation of intraocular pressure and cataract formation following the long-term use of nasal corticosteroids. *ENT Journal* 10:846-848, 850-851, 1998.
33. Zitt M, Kosoglou T, and Hubbell J. Mometasone furoate nasal spray: A review of safety and systemic effects. *Drug Saf* 30:317-326, 2007.
34. Weinstein S, Qaqundah P, Georges G, and Nayak A. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray in children aged 2 to 5 years with perennial allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label extension. *Ann Allergy Asthma Immunol* 102:339-347, 2009.
35. Cervin A, Andersson M. Intranasal steroids and septum perforation-an overlooked complication? A description of the course of events and a discussion of the causes. *Rhinology* 36(3):128-132, 1998.
36. Benninger MS, Hadley JA, Osguthorpe JD, Marple BF, Leopold DA, Derebery MJ, Hannley M. Techniques of intranasal steroid use. *Otolaryngol Head Neck Surg* 130(1):5-24, Jan 2004.
37. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 118:648-654, 1998.
38. Holm AF, Fokkens WJ, Godthelp T, et al. 1-year placebo-controlled study of intranasal fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a safety and biopsy study. *Clin Otolaryngol* 23:69-73, 1998.
39. Berkowitz RB, Roberson S, Zora J, et al. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. *Allergy Asthma Proc* 20:167-172, 1999.
40. Ratner PH, Wingertzahn MA, van Bavel JH, et al. Efficacy and safety of ciclesonide nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 118:1142-1148, 2006.
41. Gerson I, Green L, Fishken D. Patient preference and sensory comparisons of nasal spray allergy medications. *J Sensory Stud* 14:491-496, 1999.
42. Cingi C, Songu M. Nasal steroid perspective: knowledge and attitudes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267(5):725-730, May 2010.
43. Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology* 20:1-136, 2007.
44. Joe S, Thambi R, Huang J. A systematic review of the use of intranasal steroids in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 139(3):340-347, 2008.



1980 - 2014

Use el Código Respuesta Rápida para acceder a siicsalud

El Código de Respuesta Rápida (CRR) permite enviar o copiar la revista completa o el artículo, caso clínico o entrevista de su elección.

Proceda de la siguiente manera:

- Enfoque la cámara de su teléfono móvil del tipo *Smartphone* (u otro dispositivo de mano con cámara y GPRS) al Código Respuesta Rápida (CRR) impreso en los informes, obtenga una foto de él o simplemente aguarde unos segundos.
 - El sistema lo llevará automáticamente a la página del artículo en www.siicsalud.com.
 - El CRR de Salud(i)Ciencia también puede ser leído, con un resultado similar, por las cámaras de su computadora portátil o la PC de escritorio.
 - Para facilitar el desempeño de su equipo utilice los programas gratuitos de lectura del CRR (**QR-code**, de acuerdo con las siglas del nombre en inglés) en <http://tinyurl.com/yzlh2tc>.
- Para conocer otras aplicaciones sin cargo consulte <http://tinyurl.com/2bw7fn3> o <http://tinyurl.com/3ysr3me>.

Relación entre las citoquinas y la gravedad y mortalidad de las infecciones de tejidos blandos en pacientes diabéticos

The relation between cytokines and severity and mortality in diabetic patients with soft tissue infections

“La determinación de los niveles de interleuquina 6 en pacientes diabéticos con infección de tejidos blandos no es una prueba de rutina en el laboratorio clínico, debido a que es laboriosa y costosa. Sin embargo, podría constituir un biomarcador asociado con mal pronóstico en estos enfermos.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Guadalupe García-Elorriaga

Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México DF, México

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 + Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/ensiic.php/135339

México DF, México (especial para SIIC)

De acuerdo con el informe de la Secretaría de Programación y Presupuesto, proyecciones de población de México de las entidades federativas: 1980-2010, México ocupa el noveno lugar mundial en incidencia de diabetes tipo 2 (DBT2) pero, de seguir la tendencia actual, en 2025 se ubicará en el séptimo lugar, con 12 millones de enfermos. Se describió la prevalencia, la distribución y el grado de control de la DBT2 en una muestra probabilística nacional de adultos mexicanos mayores de 20 años, de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006), y se encontró una prevalencia de DBT2 del 14.42% (7.3 millones de diabéticos); la mayoría de los pacientes diabéticos tenía mal control glucémico.

SIIC: *Se reconoce que los pacientes diabéticos tipo 2 presentan un elevado índice de complicaciones infecciosas. ¿Qué mecanismos de la inmunidad aparecen alterados en estos enfermos?*

GGE: La DBT2 puede ocasionar supresión directa del sistema inmunitario por alteración vascular, neuropatía, escasa cicatrización de heridas y lesiones de la piel. La disminución del poder fagocitario de los leucocitos podría estar directamente relacionada con el grado de hiperglucemia, sobre todo si existe desnutrición, trastornos de la hidratación o del pH sanguíneo. Los diabéticos presentan inhibición de la respuesta inmune cuando se exponen a mitógenos. Los estados de hiperglucemia provocan cambios en las células del sistema inmunitario que llevan al paciente diabético a un estado de inmunodeficiencia, con alta susceptibilidad a infecciones. La quimiotaxis y el poder bactericida de los linfocitos también están muy disminuidos en los diabéticos. Las funciones inmunitarias celulares están también deprimidas, al igual que la respuesta

de los linfocitos T y la activación monocítica secundaria a una agresión. En general, se acepta que existe reducción en el número de linfocitos CD4, disminución de la actividad de las células citotóxicas (*natural killers*), deficiencias de subtipos de IgG y alteración en la función del complemento, especialmente C3, lo que interfiere con el reconocimiento y la respuesta a microorganismos patógenos. La respuesta humoral se encuentra conservada, con buena producción de anticuerpos. Por último, la uremia, que frecuentemente requiere hemodiálisis o diálisis peritoneal, conduce a defectos en el sistema inmunitario, lo cual predispone a los pacientes a adquirir infecciones serias. Generalmente, son pacientes que comienzan con sepsis secundarias a invasiones cutáneas por catéteres periféricos o infecciones respiratorias. Hay disminución en la quimiotaxis, fagocitosis, muerte celular y producción de radicales de oxígeno, lo que desencadena un estado de inmunodeficiencia. El mecanismo molecular de estos procesos no es claro. Se describe que el aumento intracelular de calcio que se observa en los estadios avanzados de insuficiencia renal altera la fagocitosis, aumentando así el riesgo de infecciones. En estos pacientes, también se observa linfopenia y respuesta linfoproliferativa disminuida, si bien la mayoría presenta respuesta adecuada a las vacunas. Sin embargo, depende del estado de inmunosupresión farmacológica que tenga el paciente.

En pacientes críticos, suele recurrirse al uso de escalas para cuantificar la gravedad de los procesos mórbidos. Entre estos sistemas, sobresalen la Evaluación Secuencial de Insuficiencia Orgánica y el Índice de Gravedad y Daño (SOFA e ISS, respectivamente, por sus siglas en inglés). ¿Existe correlación entre estas escalas y los niveles de citoquinas proinflamatorias?

Los niveles altos de procalcitonina (PCT) se relacionan con una mayor frecuencia de sepsis; las concentraciones iniciales de PCT y proteína C-reactiva (PCR) no correlacionan con la gravedad de la disfunción de órganos, medida como valores máximos de puntuación SOFA. Sin embargo, los niveles de PCT medidos diariamente sólo se asocian débilmente con el puntaje SOFA correspondiente. Del mismo modo, los valores iniciales de PCT no se relacionan con la puntuación APACHE II, medida 1 día después de haber sucedido el trauma. Por otra parte, en

toda circulación extracorpórea (CEC) aumentan los niveles de interleuquina (IL) 6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). A mayor tiempo de CEC, estos aumentos son más significativos y se asocian con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)/insuficiencia orgánica múltiple (IOM). La descontaminación selectiva del intestino previa a la cirugía con CEC ha demostrado ser efectiva en la disminución de la endotoxemia y de los niveles de TNF-alfa e IL-6. El trauma desencadena una cascada compleja de eventos postraumáticos que son importantes cuando predicen el resultado en los primeros días después del trauma. Los mediadores desempeñan un papel importante en la aparición de SRIS, disfunción orgánica múltiple (DOM) e IOM, las dos últimas asociadas con alta mortalidad. En pacientes con lesiones críticas que reciben reanimación temprana, se manifiesta SRIS no infeccioso. Un trauma grave puede provocar SRIS grave, aunque el SRIS leve puede ser útil y ayudar en la recuperación del paciente. Los objetivos del tratamiento deben apuntar hacia la modulación de SRIS temprano. El nivel plasmático de IL-6 podría ser el marcador de la actividad de la cascada de citoquinas y podría mostrar la gravedad de la lesión. En pacientes con síndrome de sepsis oscura, los niveles plasmáticos de IL-6 correlacionan bien con la aparición posterior de sepsis y mortalidad consecutiva. Las experiencias *in vitro* demuestran que los monocitos humanos producen IL-10 después de la estimulación con lipopolisacáridos, en forma más tardía en comparación con la producción de TNF-alfa, IL-1, IL-6 o IL-8. Los niveles plasmáticos de IL-10 se incrementan significativamente en pacientes con lesiones críticas, especialmente con sepsis, lo que sugiere que esta citoquina sería un importante mediador de inflamación. La infección se identifica como la esencia de la causa principal de DOM en pacientes con lesiones críticas.

Por favor, describa en forma sinóptica los métodos del estudio efectuado en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza.

Se incluyó una cohorte de 15 pacientes con DBT2 e infección grave de tejidos blandos, mayores de 18 años, de uno y otro sexo, hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza, así como 20 pacientes con DBT2 sin infección de tejidos blandos, a manera de grupo control. Después de ser aceptado el protocolo por el Comité Local de Investigación y Ética del hospital y previo consentimiento informado del paciente o familiares, se procedió a la evaluación con la escala APACHE II y a la toma de muestras de sangre periférica, al ingreso y una semana después. La cuantificación de citoquinas se realizó por la técnica ELISA (Quantikine®, R and D Systems Inc., Cat No DTA50, IIS600B y IIS100B, para TNF-alfa, IL-6 e IL-10), como se describió previamente (Hernández-Cid de León S, González-Velázquez F, Fuentes-Allen J, González-Bonilla C, García-Elorriaga G. Citoquinas proinflamatorias en la infección de tejidos blandos de pacientes diabéticos. Rev Med IMSS 2004;42(3):227-233). Los datos se analizaron con la correlación de Spearman, con el programa SPSS versión 10.

¿Qué diferencias se reconocieron entre los niveles de citoquinas a lo largo de la hospitalización?

Se ofreció una visión parcial del comportamiento de las citoquinas proinflamatorias del sistema inmunitario de los pacientes con DBT2 en una fase aguda de la infección, y se comprobó elevación significativa de los niveles de

citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF-alfa, similar a la indicada por algunos autores. Asimismo, en la segunda toma de muestra se verificó un descenso de los niveles de glucosa, lo que refleja el control durante la estancia hospitalaria. En la unidad de cuidados intensivos, el tratamiento consistió en insulina subcutánea o insulina intravenosa, si fue necesario. La infusión de insulina para restaurar la euglucemia en estos pacientes resultó en una reducción importante de los índices inflamatorios, tales como moléculas de adhesión, óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) hepática y metabolitos plasmáticos de óxido nítrico.

En el análisis de correlación de los parámetros de laboratorio, ¿fue posible comprobar asociaciones entre estas citoquinas y variables como la glucemia y los puntajes APACHE-II, entre otras?

Los niveles de glucosa de los pacientes al ingreso (435.3 ± 117.4 g/dl) tuvieron una asociación estadísticamente significativa (0.005) con los de IL-6. En los pacientes que fallecieron también existió correlación entre los valores de IL-6 y los de glucosa (548.8 ± 124.85 g/dl), medidos a su ingreso, con significación estadística de 0.037. En todos los pacientes y en los que fallecieron, la correlación entre la puntuación APACHE II y la glucemia al ingreso también fue significativa (0.017 y 0.027, respectivamente). Asimismo, hubo buena correlación al inicio entre los niveles de IL-6 y el puntaje APACHE II, con alta significación (0.001 y 0.002, en orden respectivo).

De acuerdo con su experiencia, ¿se dispone de estudios similares efectuados en México u otras naciones de Iberoamérica?

Hasta donde tengo noticia, únicamente existe un estudio similar efectuado en Cuba (Rodríguez-Navarro D, Rodríguez-Acosta M, Alfonso-Alfonso LE, Quintana-Ruiz M, Catellanos-Puerto E, Garcés-Suárez Y. Alteraciones de la proteína C reactiva en los lesionados y su correlación con el TRISS. Rev Cub Med Mil 2012;41(1):38-47), en el que se evaluó el ISS como predictor del estado de la PCR y como parte de la respuesta inmune al trauma. Se concluyó que las alteraciones inmunitarias, y entre ellas las relacionadas con la proteína de fase aguda PCR, aumentan en la medida en que disminuye la probabilidad de supervivencia; esto reafirma el valor predictor del ISS en la valoración integral de los lesionados.

¿Cree posible extrapolar los resultados a otros grupos poblacionales de pacientes con infecciones de tejidos blandos?

En teoría, es posible hacer la extrapolación, pero como en cualquier entorno biológico es necesario realizar la comprobación experimental en otros tipos de inmunosupresión y en lo que respecta a la infección de tejidos blandos, la gravedad y la profundidad de la lesión (estructuras involucradas, existencia o no de necrosis y grado de compromiso sistémico).

En función de los resultados obtenidos, ¿puede proponerse la determinación sistemática o la incorporación a las escalas de gravedad de las mediciones de IL-6 en estos enfermos?

Definitivamente sería recomendable hacer la determinación sistemática de IL-6, desde luego, si fuera posible, así como su incorporación a las escalas clínicas de gravedad en este tipo de pacientes, ya que es muy probable que esta citoquina constituya un marcador de mala evolución.

A modo de conclusión, ¿cuáles son sus recomendaciones para la práctica clínica?

Concluimos que, si bien la determinación de IL-6 es de utilidad, no es una prueba de rutina en el laboratorio clínico, de-

bido a que es muy laboriosa y su costo elevado. En la práctica sería posible evaluar a los pacientes con las escalas de gravedad y glucemia; sin embargo, en la infección de tejidos blandos, los valores de IL-6 e IL-10 fueron altamente significativos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicsalud.com

Lista de abreviaturas y siglas

DBT2, diabetes tipo 2; SOFA, (en inglés) evaluación secuencial de insuficiencia Orgánica; ISS, (en inglés) índice de gravedad y daño; PCT, procalcitonina; PCR, proteína C-reactiva; CEC, circulación extracorpórea; IL, interleuquina; TNF-alfa, (en inglés) factor de necrosis tumoral alfa; SRIS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; IOM, insuficiencia orgánica múltiple; DOM, disfunción orgánica múltiple; iNOS, (en inglés) óxido nítrico sintasa inducible.

Cómo citar este artículo

García-Elorriaga G. Relación entre las citoquinas y la gravedad y mortalidad de las infecciones de tejidos blandos en pacientes diabéticos. *Salud i Ciencia* 20(5): 526-8, May 2014.

How to cite this article

García-Elorriaga G. The relation between cytokines and severity and mortality in diabetic patients with soft tissue infections. *Salud i Ciencia* 20(5): 526-8, May 2014.



Use el Código Respuesta Rápida para acceder a siicsalud

El Código de Respuesta Rápida (CRR) permite enviar o copiar la revista completa o el artículo, caso clínico o entrevista de su elección.

Proceda de la siguiente manera:

- Enfoque la cámara de su teléfono móvil del tipo *Smartphone* (u otro dispositivo de mano con cámara y GPRS) al Código Respuesta Rápida (CRR) impreso en los informes, obtenga una foto de él o simplemente aguarde unos segundos.
- El sistema lo llevará automáticamente a la página del artículo en www.siicsalud.com.
- El CRR de Salud(i)Ciencia también puede ser leído, con un resultado similar, por las cámaras de su computadora portátil o la PC de escritorio.
- Para facilitar el desempeño de su equipo utilice los programas gratuitos de lectura del CRR (**QR-code**, de acuerdo con las siglas del nombre en inglés) en <http://tinyurl.com/yzlh2tc>.
Para conocer otras aplicaciones sin cargo consulte <http://tinyurl.com/2bw7fn3> o <http://tinyurl.com/3ysr3me>.

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. www.siicsalud.com/tit/casiic.php

Un caso inusual de tejido tiroideo ectópico en la región submandibular

An unusual case of ectopic thyroid tissue in the submandibular region

D. Jangam

MD, Department of Oral Medicine and Radiology, M.A. Rangoonwala College of Dental Sciences and Research Centre Pune, Pune, India

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Caso clínico en inglés, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

www.siicsalud.com/dato/casiic.php/140387

■ Introducción

Se define como glándula tiroidea ectópica el tejido tiroideo no ubicado en posición anterolateral con respecto al segundo al cuarto cartílago traqueal. La localización lingual es la más frecuente y corresponde al 90% de los casos informados. El tejido tiroideo ectópico de ubicación submandibular e intratraqueal es muy infrecuente. Otras áreas de localización inusual de tejido tiroideo ectópico incluyen el mediastino, el esófago, el pulmón, el corazón, la aorta y el abdomen. Es más frecuente en las mujeres y se describe en todos los grupos etarios. La patogénesis del tejido tiroideo ectópico es aún un enigma. La ectopia tiroidea puede asociarse con alteraciones funcionales, tanto hipofunción como hiperfunción.^{1,3,5,7,9,11,12}

Embriológicamente, la glándula tiroidea deriva de dos linajes. Hacia la finalización de la tercera semana del desarrollo embrionario, la glándula tiroidea primordial se forma a partir de un divertículo del endodermo en el plano mediano de la base del intestino faríngeo. En los adultos, esta área está representada por el foramen ciego, ubicado en la unión de las estructuras derivadas del primer y segundo arco branquial en el extremo del *sulcus terminalis*. Durante el desarrollo embrionario, la glándula tiroidea primordial (un divertículo bilobular) desciende como resultado tanto de la formación del cráneo y la lengua como del crecimiento del embrión.

El primordio tiroideo permanece vinculado con la base de la faringe por medio de un canal estrecho denominado conducto tirogloso. En la quinta semana de la vida embrionaria, este conducto comienza a involucionar. Hasta la séptima semana, la glándula tiroidea primordial continúa su migración, con paso por el hueso hioides y los cartílagos laríngeos hasta alcanzar su localización final en frente de la tráquea en desarrollo a nivel del segundo y tercer cartílago traqueal. En esa etapa, la glándula consiste en dos lóbulos laterales y un pequeño lóbulo medio formado por los remanentes del conducto tirogloso.

Las células C parafoliculares que producen calcitonina se derivan del tubo neural y migran en forma secundaria a la glándula tiroidea.

El primordio central, de gran tamaño, derivado del endodermo, da lugar a la mayor parte del parénquima tiroideo. Los dos primordios laterales se originan en la cuarta bolsa faríngea y contribuyen del 1% al 30% del peso tiroideo. En general, las alteraciones en el descenso del primordio central resultan en tejido tiroideo lingual. En casos poco frecuentes, las anomalías en la fusión de los primordios laterales con el primordio central pueden dar lugar a tejido tiroideo ectópico lateral.

■ Caso clínico

Una mujer de 50 años consultó por dolor y ulceración en la cara derecha de la mucosa bucal, con tumefacción por debajo de la región mandibular derecha de dos meses de evolución. Sus antecedentes personales incluían la masticación de tabaco en los 25 años previos. También refirió que la tumefacción submandibular había incrementado su tamaño hasta alcanzar las dimensiones señaladas al momento de la consulta. No se destacaron antecedentes significativos médicos u odontológicos.

En la evaluación de la cavidad oral se observó un lesión ulcerada en la cara derecha de la mucosa bucal, de alrededor de 3.5 cm x 3 cm (Figura 1). La masa submandibular era de consistencia firme, no fluctuante, de cerca de 2 cm x 2 cm. La piel que cubría la lesión era normal (Figura 2). En función del examen, se postuló un diagnóstico inicial de carcinoma de mucosa de la boca con adenopatía submandibular asociada.



Figura 1. Lesión ulcerada en la cara derecha de la mucosa bucal, de 3.5 cm x 3 cm.

Participó en la investigación: J. Basra, M.A. Rangoonwala College of Dental Sciences and Research Centre Pune, Pune, India



Figura 2. Masa submandibular de consistencia firme, no fluctuante, de 2 cm x 2 cm, cubierta de piel normal.

La radiografía intraoral periapical identificó una leve pérdida ósea medial. En la placa panorámica no se reconocieron alteraciones significativas.

La ecografía del cuello demostró ganglios linfáticos submandibulares derechos normales y un adenoma tiroideo. El resultado de la punción con aguja fina guiada por ecografía fue negativo para células neoplásicas, con diagnóstico de bocio adenomatoso. En la tomografía computarizada se advirtió un nódulo tiroideo solitario en la región submandibular derecha (Figura 3).

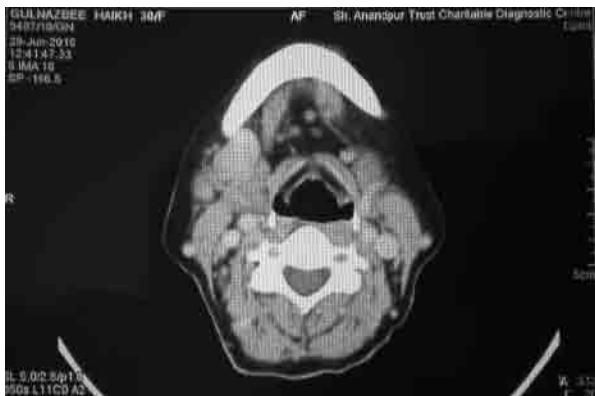


Figura 3. Tomografía computarizada cervical, con nódulo tiroideo solitario en la región submandibular derecha.

En el perfil hormonal tiroideo se destacó un valor de triyodotironina total (T_3) de 180 ng/ml (intervalo normal: 70 a 204 ng/dl), un nivel de tiroxina total (T_4) de 13.5 μ g/dl (por encima del intervalo normal: 4.6 a 12.5 μ g/dl) y una concentración de tirotrófina (TSH) inferior a 0.01 μ UI/ml (0.37 a 6.0 μ UI/ml). En función del laboratorio, el diagnóstico final fue tejido tiroideo ectópico en la región submandibular y carcinoma de la mucosa de la boca. Por la alteración de las hormonas tiroideas se indicó metimazol por dos meses. La paciente fue operada, con exéresis de la mucosa bucal con mandibulectomía marginal. Se prescribió la continuidad del tratamiento con antitiroideos por otros cuatro a cinco meses, con seguimiento regular.

■ Discusión

En la revisión de la bibliografía, se verificó que la mayor parte de los primeros casos informados eran de localización cervical e incluían tejido tiroideo maligno, por lo que se los denominó tumores tiroideos laterales aberrantes. Algunos autores atribuyeron estas lesiones a metástasis de un carcinoma papilar primario de tiroideos, mientras que otros investigadores concluyeron que se trataba de tumores primarios de tejido tiroideo aberrante.⁶⁻¹¹

Diferentes autores informaron luego la presencia de tejido tiroideo ectópico benigno, con la conclusión de que no todas estas alteraciones se asociaban con malignidad. Se sugirió que la glándula tiroidea ectópica era el resultado de restos embrionarios que no habían logrado fusionarse con el tejido tiroideo principal durante el desarrollo. También se postuló que se trataba de implantes de fragmentos tiroideos originados en alteración física de la glándula provocada por procedimientos quirúrgicos previos, traumatismos o secuestro de un nódulo involucrado en procesos difusos (tiroiditis, hiperplasia nodular).^{1,5,6,10,12}

La ectopia tiroidea puede presentarse como el único tejido glandular funcionando o puede coexistir una glándula tiroidea pretraqueal normal. En general se presenta como una masa asintomática con tendencia al crecimiento cuando aumenta la demanda hormonal, como ocurrió con el caso clínico descrito. Al igual que la pubertad, el embarazo y los procesos locales de estrés, como la obstrucción, la hemorragia y otras complicaciones dependen de la localización del tiroideo ectópico. De todos modos, esta paciente no presentó ninguna de estas complicaciones. La ecografía con técnica Doppler color es el método de mayor sensibilidad para la detección de esta afección poco frecuente. La gammagrafía puede demostrar la captación de 123 I o 99 Tc por parte del tejido tiroideo ectópico. La tomografía computarizada y las imágenes por resonancia magnética son, en ocasiones, no específicas para diferenciar el tejido tiroideo ectópico de los ganglios linfáticos y las masas formadas por tejidos blandos. Los estudios por imágenes pueden emplearse como guía de la punción y aspiración con aguja fina.

El abordaje quirúrgico del tejido tiroideo ectópico sintomático depende de la presencia o ausencia de una glándula tiroidea normal. Puede procederse a la remoción del tejido ectópico en los sujetos con una glándula normal. Si el tejido tiroideo ectópico es la única glándula presente, puede efectuarse la exéresis con autotrasplante en los músculos del cuello, el recto anterior del abdomen o el espacio lateral cervical. La terapia con radioyodo también es eficaz para esta enfermedad poco frecuente.^{5,6}

■ Conclusiones

Si bien existen varios informes de la presencia de tejido tiroideo en la línea media del cuello, es extremadamente infrecuente la ectopia tiroidea en la región submandibular en asociación con una glándula activa, de localización normal y de adecuada función. Tras la remoción completa del tejido tiroideo ectópico, es absolutamente necesario asegurar la persistencia de tejido normal y de su adecuada funcionalidad mediante gammagrafía.

Lista de abreviaturas y siglas

T₃, triyodotironina total; T₄, tiroxina total; TSH, tirotrófina.

Cómo citar este artículo

Jangam DK, Basra J. Un caso inusual de tejido tiroideo ectópico en la región submandibular. Salud i Ciencia 20(5):529-31, May 2014.

How to cite this article

Jangam DK, Basra J. An unusual case of ectopic thyroid tissue in the submandibular region. Salud i Ciencia 20(5):529-31, May 2014.

Autoevaluación del artículo

Se define como glándula tiroidea ectópica el tejido tiroideo no ubicado en posición anterolateral con respecto al segundo al cuarto cartílago traqueal.

¿Cuál es la localización más frecuente del tejido tiroideo ectópico?

A, La ocular; B, La lingual; C, La cardíaca; D, La correspondiente al espacio retrofaringeo; E, La cerebral.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/140387

Bibliografía

- Taylor C, Kruskal J, Kane RA. Sonographic detection of synchronous occurrence of benign nodules in orthotopic and ectopic thyroid tissue. *J Ultrasound Med* 25:137-140, 2006.
- Yildiz K, Koksall H, Ozoran Y, Muhtar H, Telatar M. Papillary carcinoma in a thyroglossal duct remnant with normal thyroid gland. *Laryngol Otol* 107:1174-1176, 1993.
- Fellar KU, Marvos A, Gaertner HJ. Ectopic submandibular thyroid tissue with a coexisting active and normally located thyroid gland: case report and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endo* 90:618-23, 2000.
- Hari CK, Brown MJ, Thompson I. Tall cell variant of papillary carcinoma arising from ectopic thyroid tissue in the trachea. *J Laryngol Otol* 113:183-5, 1999.
- Sand J, Pehkonen E, Mattila J, Seppanen S, Salmi J. Pulsating mass at the sternum: a primary carcinoma of ectopic mediastinal thyroid. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:833-5, 1996.
- Salain S, Rodrigues G, Kumar S. Sublingual thyroid: a case report with literature review. *The Internet Journal of Surgery* 11(1), 2007.
- Casanova JB, Daly RC, Edwards BS, Tazelaar HD, Thompson GB. Intracardiac ectopic thyroid. *Ann Thorac Surg* 70:1694-6, 2000.
- Ghanem N, Bley T, Althehoefer C, Hogerle S, Langer M. Ectopic thyroid gland in the porta hepatic and lingua. *Thyroid* 13:503-7, 2003.
- Takahashi T, Ishikura H, Kato H, Tanabe T, Yoshiki T. Ectopic thyroid follicles in the submucosa of the duodenum. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 418:547-50, 1991.
- Shiraishi T, Imai H, Fukutome K, Watanabe M, Yatanari R. Ectopic thyroid in the adrenal gland. *Hum Pathol* 30:105-8, 1999.
- RT Ramesh, R Balakrishnan, S Prakashchandra, R Suresh. Ectopic thyroid tissue with a rare vascular anomaly. *Int J Morphol* 25:121-124, 2007.
- Sambalo-Cabrer IF, Real JM, Ricart W, Barbas JF, Olle M, Ternel J. Ectopic thyroid tissue presenting as a submandibular mass. *Head Neck* 18(1):87-90, 1996.



Use el Código Respuesta Rápida para acceder a siicsalud

El Código de Respuesta Rápida (CRR) permite enviar o copiar la revista completa o el artículo, caso clínico o entrevista de su elección.

Proceda de la siguiente manera:

- Enfoque la cámara de su teléfono móvil del tipo *Smartphone* (u otro dispositivo de mano con cámara y GPRS) al Código Respuesta Rápida (CRR) impreso en los informes, obtenga una foto de él o simplemente aguarde unos segundos.
 - El sistema lo llevará automáticamente a la página del artículo en www.siicsalud.com.
 - El CRR de Salud(i)Ciencia también puede ser leído, con un resultado similar, por las cámaras de su computadora portátil o la PC de escritorio.
 - Para facilitar el desempeño de su equipo utilice los programas gratuitos de lectura del CRR (**QR-code**, de acuerdo con las siglas del nombre en inglés) en <http://tinyurl.com/y2lh2tc>.
- Para conocer otras aplicaciones sin cargo consulte <http://tinyurl.com/2bw7fn3> o <http://tinyurl.com/3ysr3me>.

La Red Científica Iberoamericana (RedClbe) difunde los avances médicos y de la salud de América Latina, España y Portugal que contribuyen al progreso de las ciencias médicas de la región.

La RedClbe, como parte integrante del programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE), publica en esta sección de Salud(i) Ciencia entrevistas, artículos e informes territoriales o especializados de calificados profesionales comprometidos con la salud de Iberoamérica.

La obesidad y la diabetes gestacional están relacionadas con recién nacidos macrosómicos

Maternal overnutrition and gestational diabetes are related to macrosomic newborns

María Angélica González Stäger

Docente, Departamento de Nutrición y Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Bio-Bío, Chillán, Chile

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

➤ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora, autoevaluación.

La diabetes gestacional (DG) se origina por una insuficiente adaptación a la resistencia a la insulina que se produce durante el embarazo. Constituye la alteración metabólica que más frecuentemente se asocia con el embarazo y afecta el pronóstico de la madre y el hijo. En Chile, de acuerdo con la última Encuesta Nacional de Salud, la prevalencia de diabetes en las mujeres es del 10.4%; de ellas, entre el 3% y 5% son casos de DG. El estado nutricional de la gestante, antes del embarazo y durante éste, es un factor fundamental para su salud y la de su hijo; las embarazadas constituyen un grupo vulnerable desde el punto de vista nutricional y más aun si tienen DG. Pueden presentar complicaciones como infecciones urinarias, candidiasis vaginal, polihidramnios, estados hipertensivos del embarazo y prematuridad. En el feto y el neonato, malformaciones y abortos, retraso del crecimiento intrauterino, macrosomía. Todo lo anterior, lleva a distocias, traumatismo obstétrico y aumento de la tasa de cesáreas, miocardiopatía hipertrófica e inmadurez fetal. La obesidad de la madre contribuye a aumentar las complicaciones, constituyendo un factor de riesgo importante durante el embarazo, sobre todo si esta condición se presenta al inicio.

El propósito de la investigación* fue determinar la relación entre el estado nutricional de la embarazada con diagnóstico de DG y las características de su gestación y del recién nacido. Para ello se estudió a 149 embarazadas con diagnóstico de DG, de 16 a 45 años de edad, atendidas en la Unidad de Alto Riesgo Obsté-

trico del Consultorio de Especialidades y Unidad de Maternidad del Hospital Clínico Herminia Martín de Chillán (HCHM), Chile. La información se obtuvo de la historia clínica de las madres: edad, peso, talla, tipo de parto, las semanas de gestación y el estado nutricional al término del embarazo de acuerdo con las normas del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). De la ficha clínica de los recién nacidos se obtuvo el peso, la talla, la circunferencia cefálica y el diagnóstico gestacional. El diagnóstico de DG se realizó durante el embarazo cuando en dos determinaciones la glucemia en ayunas fue mayor de 105 mg/dl o mayor de 140 mg/dl a las dos horas luego de una carga de 75 g de glucosa.

De un total de 3 243 partos ocurridos en el año 2010 en la Maternidad del HCHM de Chillán, el 5.4% tenían diagnóstico de DG, cifra mayor que la estadística nacional, situación que podría deberse a que en este hospital se resuelven todos los embarazos de alto riesgo obstétrico del Servicio de Salud Ñuble. La muestra quedó constituida por 149 mujeres (84.6%), quienes tenían el registro completo del control metabólico de la DG. La edad promedio fue de 30.9 ± 6.6 años, peso de 82.7 ± 12.6 kg, talla de 1.56 ± 0.06 m y 36.6 ± 4.1 semanas de gestación. Al término del embarazo, el 87.4% tenía malnutrición por exceso (27% sobrepeso y el 60.4% obesas), cifra mayor que la del Servicio de Salud de Ñuble (58.8%) y la meta nacional (55%); lo cual demuestra que la DG se presenta en mayor proporción en mujeres gestantes con estado nutricional en exceso. Además, si la condición de malnutrición está en la etapa preconcepcional existe un riesgo 6.6 veces mayor de presentar DG.

Al término del embarazo el estado nutricional de la madre no se relacionó con la edad, pero sí con su peso y talla ($p < 0.05$), las mujeres con malnutrición por exceso tendían a ser más bajas y a tener mayor peso que aquellas con estado nutricional normal.

Respecto de la vía de parto, el 55.6% presentaron parto por cesárea, y fue mayor en las mujeres obesas ($p < 0.05$). Algunos autores sostienen que no existe una relación en-



tre la DG y el parto por cesárea, sólo que el diagnóstico de esta enfermedad podría influir en el manejo obstétrico, provocando un aumento innecesario de operaciones cesáreas. Por otro lado, Sweeney y colaboradores, sostienen que la incidencia de cesárea se incrementa en la DG por la macrosomía fetal y la toxemia.

En relación con las características de los recién nacidos, el peso promedio fue de $3\,494.7 \pm 574.0$ g; la talla fue de 49.4 ± 2.4 cm, la circunferencia craneana 34.7 ± 1.4 cm y tuvieron 38.94 ± 1.6 semanas de gestación. Los hijos de madres con estado nutricional normal tenían menor peso que los de madres con sobrepeso y obesidad ($p < 0.05$). El 86.2% de las madres con sobrepeso y obesidad tuvieron hijos macrosómicos. En un estudio realizado en el mismo centro de salud, se encontró una incidencia de recién nacidos macrosómicos de un 10.3%, cifra que estaba dentro de las estadísticas internacionales, que van del 7% al 10% de los recién nacidos vivos; en este estudio se obtuvo una cifra mayor (12.1%) dado que sólo se investigó a madres con DG, situación similar a la de otros estudios. Lo anterior puede ser considerado como un marcador sustituto para algunos de los efectos de la programación intrauterina.

Al analizar variables de la madre y del recién nacido en forma conjunta se observó que las mujeres con estado nutricional normal tenían vía de parto vaginal, eran multigestas, sus recién nacidos eran adecuados para la edad gestacional y normocéfalos. Por otro lado, las mujeres con sobrepeso tienden a ser primigestas, sus niños son microcéfalos y tienen un diagnóstico gestacional pequeño. Por último, las mujeres obesas tienen mayor proporción de cesáreas, sus hijos son macrocéfalos y grandes para la edad gestacional. De acuerdo con lo anterior, se encontró

una asociación estadística multivariada entre las variables involucradas, donde la variable estado nutricional de la madre es la que tiene mayor peso y se correlaciona con todas las demás, por lo tanto, explicaría mayoritariamente dicha tendencia ($p < 0.01$), lo que revela que el excesivo peso del recién nacido está asociado con la mayor ganancia materna de peso durante el embarazo, así también con la obesidad materna.



Las observaciones formuladas en la última década por Barker acerca del origen fetal de las enfermedades crónicas del adulto han demostrado que el ambiente nutricional intrauterino parece ser de especial importancia en términos de imprimir en el feto características metabólicas que influyen sobre su riesgo de presentar obesidad o enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) durante la vida adulta. En nuestro estudio se encontró asociación en las mujeres con

DG con su estado nutricional: aquellas que eran obesas tenían una mayor proporción de cesáreas, niños macrocéfalos y grandes para la edad gestacional, lo que podría llevar a sus hijos a presentar ECNT en la vida adulta, en especial obesidad y diabetes tipo 2, dado que se suma el riesgo de tener DG y además tener un peso corporal mayor que el normal.

Se concluye que la obesidad en las mujeres con DG expone a una mayor proporción de partos por cesárea, recién nacidos macrocéfalos y grandes para la edad gestacional. Dado que la DG tiene un pronóstico adverso reconocido, el mantenimiento de un buen control metabólico durante todo el embarazo debería evitar las complicaciones y los riesgos, por ello es recomendable que las mujeres obesas con DG cuiden su estado nutricional, con el fin de evitar complicaciones durante el embarazo y prevenir ECNT en el hijo.

***Nota de la redacción:** La autora hace referencia al trabajo publicado en *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* 62(4):313-318, Dic 2012. Los lectores que precisen el artículo completo pueden solicitarlo gratuitamente a la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC de la Fundación SIIC para la promoción de la Ciencia y la Cultura.

Cómo citar este artículo: González Stäger MA. La obesidad y la diabetes gestacional están relacionadas con recién nacidos macrosómicos. *Salud i Ciencia* 20(5):532-3, May 2014.

How to cite this article: González Stäger MA. Maternal overnutrition and gestational diabetes are related to macrosomic newborns. *Salud i Ciencia* 20(5):532-3, May 2014.

Eficiencia de la amplificación del genoma del virus del dengue

Efficacy of the amplification of the dengue virus genome

María Inés Odreman Macchiolo

Profesora Instructora, Laboratorio de Microbiología y Salud Pública del Estado Mérida, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

Daniel Atchley

Biólogo, College Of Pharmacy Harding University, Searcy, EE.UU.

Guillermo Comach

Médico veterinario, Laboratorio Regional de Diagnóstico e Investigación del Dengue y otras enfermedades virales, Aragua, Venezuela

Álvaro Ramírez

Biólogo molecular, Laboratorio Biología de Virus, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Altos de Pipe, Venezuela

Silvana Vielma

Médica, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

Acceda a este artículo en **siicsalud**



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores, autoevaluación.

Desde el punto de vista epidemiológico, el virus del dengue (DENV) es la infección transmitida por artrópodos más frecuente en el planeta. La infección es causada por cualquiera de los cuatro serotipos virales denominados DENV-1 a DENV-4. Recientemente, la OMS/TDR ha clasificado las formas sintomáticas de la enfermedad en dengue con signos de alarma o sin ellos y dengue grave.

El diagnóstico específico de la infección por el virus dengue constituye un elemento clave para la instauración de medidas terapéuticas destinadas a evitar las complicaciones asociadas con las diversas formas clínicas de esta enfermedad. Las pruebas confirmatorias de la enfermedad se realizan basadas en la fase en que se encuentra el paciente. Durante la fase aguda se realizan pruebas virales (cultivo o amplificación por reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) y en la fase crítica y de recuperación se utilizan la determinación de anticuerpos del tipo IgM anti-dengue. Los métodos de amplificación viral descritos en la literatura utilizan regiones variables tales como la región de la envoltura (E), premembrana, NS3, NS5 y 3'NC tanto por las técnicas de PCR punto final, como en tiempo real. El principal problema de la amplificación del DENV son sus posibles variaciones en las secuencias del genoma viral.

El objetivo del estudio* fue evaluar la eficiencia de amplificación de la región genómica NS5, una de las áreas más conservadas del DENV, mediante un ensayo cuantitativo de PCR-tiempo real (qPCR), comparándola con la

región cápside-premembrana (C-prM), utilizada clásicamente para amplificación y la región 3'NC viral, a partir de 167 muestras de ARN viral aislado de casos sospechosos clínicamente de la enfermedad.

Entre los resultados más relevantes de esta investigación se encontró que las tres regiones génicas tuvieron perfiles de amplificación/coeficientes de correlación similares (0.987-0.999). La región NS5 tuvo la eficiencia de amplificación más elevada para los cuatro serotipos (98% al 100%). Durante el proceso de validación, 41.1% (67/167) de las muestras de suero resultaron positivas para DENV al menos por dos de las regiones genómicas empleadas. Los valores de concordancia entre las regiones NS5/C-prM y NS5/3'NC fueron de 56.7% y 97%, respectivamente. La concordancia fue débil entre las regiones NS5/C-prM (< 0.109; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]), sin embargo, fue moderada entre las regiones NS5/3'NC (< 0.489; IC 95%). La naturaleza de la variación genómica en el dengue se atribuye principalmente a fenómenos de degeneración de un codón, especialmente

en las regiones que codifican la cápsula, la membrana y la envoltura viral. Por lo tanto, cualquier modificación no predecible de la secuencia del gene de la unión cápside-premembrana pudiera generar variaciones entre los ensayos de amplificación cuando se utilizan virus del dengue de varios orígenes. Por el contrario, la secuencia usada para amplificar la región 3'NC incluye al menos 52 nucleótidos bien conservados entre los serotipos virales, permitiendo una mejor eficacia de la región comparada con NS5.

Otras variables estudiadas en este estudio fue la comparación de las químicas SYBRGreen®-I y el ensayo TagMan®, bien sea en formato uniplex o en formato multiplex. El ensayo de tipificación en formato uniplex mostró alta sensibilidad (100%) cuando se comparó con el ensayo C-prM utilizando SYBRGreen®-I (76%). El formato multiplex de la región NS5 no permitió la amplificación de los cuatro genotipos al mismo tiempo, disminuyendo la sensibilidad alcanzada por el formato uniplex.

La validación externa del ensayo mostró una significativa concordancia entre los resultados de la amplificación



de la región NS5, comparada con los resultados combinados de amplificación de la región premembrana, cultivo viral y determinación del antígeno NS1. Igualmente, una alta sensibilidad (100%), especificidad (78%) y acuerdo alto entre los ensayos utilizados.

Un hallazgo inesperado fue la existencia, en un 17.3% de los casos, de coinfecciones por más de un serotipo

del DENV, donde la más observada fue entre DENV-1/ DENV-2.

En conclusión, la amplificación de la región NS5 ofrece la mayor opción para la detección y serotipificación del DENV en muestras clínicas provenientes de casos sospechosos venezolanos y posiblemente de virus circulando en las Américas.

***Nota de la redacción:** La autora hace referencia al trabajo publicado en *Investigación Clínica* 54(1):5-19, Mar 2013. Los lectores que precisen el artículo completo pueden solicitarlo gratuitamente a la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC de la Fundación SIIC para la promoción de la Ciencia y la Cultura.

Cómo citar este artículo: Odreman Macchiolo MI, Atchley D, Comach D, Ramírez Á, Vielma S. Eficiencia de la amplificación del genoma del virus del dengue. *Salud i Ciencia* 20(5):534-5, May 2014.

How to cite this article: Odreman Macchiolo MI, Atchley D, Comach D, Ramírez Á, Vielma S. Efficacy of the amplification of the dengue virus genome. *Salud i Ciencia* 20(5):534-5, May 2014.



1980 - 2014

Use el Código Respuesta Rápida para acceder a siicsalud

El Código de Respuesta Rápida (CRR) permite enviar o copiar la revista completa o el artículo, caso clínico o entrevista de su elección.

Proceda de la siguiente manera:

- Enfoque la cámara de su teléfono móvil del tipo *Smartphone* (u otro dispositivo de mano con cámara y GPRS) al Código Respuesta Rápida (CRR) impreso en los informes, obtenga una foto de él o simplemente aguarde unos segundos.
 - El sistema lo llevará automáticamente a la página del artículo en www.siicsalud.com.
 - El CRR de Salud(i)Ciencia también puede ser leído, con un resultado similar, por las cámaras de su computadora portátil o la PC de escritorio.
 - Para facilitar el desempeño de su equipo utilice los programas gratuitos de lectura del CRR (**QR-code**, de acuerdo con las siglas del nombre en inglés) en <http://tinyurl.com/yzlh2tc>.
- Para conocer otras aplicaciones sin cargo consulte <http://tinyurl.com/2bw7fn3> o <http://tinyurl.com/3ysr3me>.

Prevalência de transtornos mentais comuns em (*mentales comunes en*) jovens brasileiros recém-incorporados ao (*al*) serviço militar obrigatório e fatores (*y factores*) associados

Prevalence of common mental disorders in young Brazilians recently incorporated into compulsory military service and associated factors

Lilian Cristina Xavier Martins

Professora, Escola de Educação Física do Exército, Diretoria de Pesquisa e Estudos de Pessoal, Ministério de Defesa, Rio de Janeiro, Brasil

Leandro Kuhn

Instrutor de Educação Física, Centro de Preparação de Oficiais da Reserva de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores, autoevaluación.

A saúde (*La salud*) mental, física e social envolve dimensões estreitamente entrelaçadas e (*asociadas y*) profundamente interdependentes da vida humana, sendo a primeira indispensável para o bem-estar geral dos (*de los*) indivíduos. Não obstante, a frequência de transtornos mentais no mundo é (*es*) bastante elevada. Segundo a (*De acuerdo con la*) Organização Mundial da Saúde (OMS) a depressão grave é a principal causa de incapacidade, ocupando a quarta posição entre as dez (*las diez*) principais causas de outras patologias. Os distúrbios não psicóticos, principalmente depressão e ansiedade, ocorreram em (*se presentaron en*) cerca de 90% dos (*de los*) indivíduos estudados com problemas psiquiátricos ao redor do (*alrededor del*) mundo. Transtornos mentais comuns (TMC) é um termo (*es una expresión*) que se refere a um conjunto de sintomas de ansiedade e/ou depressão, sem no entanto fechar o (*sin todavía determinar el*) diagnóstico orientado pelo (*por el*) Código Internacional de Doenças (*enfermedades*). Apesar disso, sua (*Sin embargo, su*) ocorrência está relacionada a outros desfechos em (*resultados en*) saúde e a maiores taxas de absentismo (*proporciones de ausentismo*).

Em países desenvolvidos, na (*desarrollados, en la*) população em geral, as prevalências de TMC variam de 7 a 30%. No Brasil, em Pernambuco, essa prevalência, na população em geral, foi de 35% e em Pelotas foi de 28% (homens e mulheres), sendo que somente entre os (*solamente entre los*) homens foi de 23.5%.

Considerando populações de militares das Forças Armadas, no Reino Unido, estudo conduzido em 4 500 militares, exibiu (*mostró*) prevalência de TMC de 20%. Nos Estados Unidos, pesquisa realizada com 12 756 par-

ticipantes, das três (*de las tres*) Forças (terrestre, marítima e aérea), encontrou uma prevalência de 27.9% de sintomas depressivos.

A saúde mental de militares das Forças Armadas é uma área de investigação ainda pouco (*todavía poco*) explorada no Brasil. Foi identificado somente um (*solo un*) estudo sobre a saúde mental desse tipo de população que focalizou o transtorno de estresse pós-traumático, referindo-se à (*con respecto a la*) participação de militares brasileiros em conflitos de guerra.

O (*El*) presente estudo* se propôs a (*se propuso*) investigar a saúde mental de jovens adultos brasileiros, recém incorporados ao (*al*) serviço militar obrigatório (n = 78), estimando a prevalência de TMC e buscando identificar os fatores associados. Foi encontrada prevalência de 43.6% (IC 95%: 33.14–54.64), e a (*y la*) regressão logística revelou que a razão (*la proporción*) de prevalência de TMC entre os que apresentavam distúrbios do sono (*del sueño*) foi quatro a cinco vezes maior do que entre os (*que entre los*) que não relataram estes distúrbios. As variáveis independentes consideradas nas análises foram:

sono, aptidão (*aptitud*) cardiorespiratória, estado nutricional, distância da residência até o (*hasta el*) quartel, escolaridade e renda (*y salario*). O distúrbio do sono apresentou-se como único fator associado aos TMC.

A população de estudo foi composta por jovens adultos, saudáveis, todos com cerca de 19 anos de idade, sem grandes disparidades de renda e escolaridade, e de aptidão cardiorespiratória. Tal homogeneidade

de características conferiu maior (*confirió una mayor*) precisão às análises, em relação aos (*a los*) diversos fatores sob investigação, o que pode explicar a associação clara e única dos distúrbios do sono com (*de los trastornos del sueño con*) TMC. A associação entre psicopatologia e sofrimento (*y sufrimiento*) psíquico em distúrbios do sono é bi-direcional. Isto é (*Esto es*), tanto transtornos mentais afetam a ocorrência (*afectan la aparición*) de distúrbios do sono, quanto estes estão relacionados à ocorrência de transtornos mentais. No presente trabalho, partiu-se do (*se partió del*) pressuposto de que as mudanças na (*los cambios en la*) vida dos jovens recém-ingressos no



Exército Brasileiro causaram diversas alterações, sobretudo nas rotinas (*en las rutinas*) de sono, sendo plausível que a direção da associação seja dos distúrbios do sono para os TMC.

No (*En el*) período inicial de incorporação, os recrutas (*los reclutas*) passam por um processo de adaptação à vida militar, que inclui internato (dormir no quartel nas *[en el cuartel en las]* primeiras semanas), longas (*largas*) jornadas de treinamento, atividades de acampamentos para treinamentos militares e serviço de guarda ao (*y servicio de guardia en el*) quartel – ambas atividades caracterizadas por poucas e irregulares horas de sono. Como o exército brasileiro tem, ao longo dos anos (*a lo largo de los años*), diminuído o seu efetivo (*sus efectivos*) por restrições orçamentárias, muitas vezes a escala de serviço (quadro horário de quando o militar terá *[tendrá]* que estar de serviço de guarda ao quartel) apresenta-se muito apertada, podendo chegar às 24 h x 24 h, ou seja (*o sea*), um dia de serviço para um dia de descanso. Todas estas circunstâncias podem restringir a (*pueden limitar la*) quantidade e qualidade do sono dos jovens recrutas. Nes-

se sentido, um estudo longitudinal, em amostra (*en una muestra*) de base populacional, conduzido na Austrália, com 20 820 jovens entre 17 e 24 anos, após um (*después de un*) período de seguimento de 12-18 meses, demonstrou que há (*se produce*) aumento de transtornos mentais comuns entre aqueles que dormem pouco.

A prevalência de TMC encontrada no presente estudo (43.6%), apresenta-se bem mais elevada do que a encontrada na população em geral (28%-35%) e entre jovens em idade semelhante (*de la misma edad*), na cidade Pelotas – RS (24.5%). Isso pode ser explicado pelas atividades ocupacionais. Pessoas que desempenham certas atividades profissionais tendem a apresentar prevalências maiores de transtornos mentais do que a (*que en la*) população em geral, como é o caso (*como ocurre*), por exemplo, dos (*en los*) profissionais de saúde (42.6%).

Estes resultados parecem indicar que as situações vivenciadas pelos (*por los*) recrutas em seu ambiente ocupacional podem estar associadas com TMC de forma causal. Outros estudos, com desenho longitudinal, são necessários para que tal efeito seja (*efecto sea*) confirmado.

***Nota de la redacción:** Los autores hacen referencia al trabajo publicado en *Ciencia & Salud Colectiva* 18(6):1809-1816, Jun 2013. Los lectores que precisen el artículo completo pueden solicitarlo gratuitamente a la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC de la Fundación SIIC para la promoción de la Ciencia y la Cultura.

Cómo citar este artículo/Como citar este artigo: Xavier Martins LC, Kuhn L. Prevalência de transtornos mentais comuns em (mentales comunes en) jovens brasileiros recém-incorporados ao (al) serviço militar obrigatório e fatores (y factores) asociados. *Salud(i) Ciencia* 20(5):536-7, May 2014.

How to cite this article: Xavier Martins LC, Kuhn L. Prevalence of common mental disorders in young Brazilians recently incorporated into compulsory military service and associated factors. *Salud(i) Ciencia* 20(5):536-7, May 2014.

Bibliografía

- Organização Panamericana de Saúde. Relatório sobre a saúde no mundo 2001 - Saúde Mental: Nova Conceção, Nova Esperança. OPAS, Washington. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde, Washington, pp. 43-45, 2001.
- Lopes CS, Faerstein E, Chor D. Eventos de vida produtores de estresse e transtornos mentais comuns: resultados do Estudo Pró-Saúde. *Cad de Saúde Pública* 19:1713-1720, 2003.
- Coutinho E, Almeida F, Mari J. Fatores de risco para morbidade psiquiátrica menor: resultados de um estudo transversal em três áreas urbanas no Brasil. *Rev Psiqu Clin* 26(5), 1999.
- Sui X, Laditka JN, Church TS, Hardin JW, Chase N, Davis K, et al. Prospective study of cardiorespiratory fitness and depressive symptoms in women and men. *J Psychiatr Res* 43(5):546-52, 2009.
- Kivimaki M, Jokela M, Hamer M, Geddes J, Ebmeier K, Kumari M, et al. Examining overweight and obesity as risk factors for common mental disorders using fat mass and obesity-associated (FTO) genotype-instrumented analysis: The Whitehall II Study, 1985-2004. *Am J Epidemiol* 173(4):421-9, 2011.
- Sateia MJ. Update on sleep and psychiatric disorders. *Chest* 135(5):1370-9, 2009.
- Chopra P. Mental health and the workplace: issues for developing countries. *Int J Ment Health* 33(1):4, 2009.
- Maragno L, Goldbaum M, Gianini RJ, Novaes HMD, César CLG. Prevalência de transtornos mentais comuns em populações atendidas pelo Programa Saúde da Família (QUALIS) no Município de São Paulo, Brasil. *Cad de Saúde Pública* 22:1639-1648, 2006.
- Wang PS, Simon G, Kessler RC. The economic burden of depression and the cost-effectiveness of treatment. *Int J Methods Psychiatr Res* 12(1):22-33, 2003.
- Goldberg D. The detection of psychiatric illness by questionnaire. London, OUP, 1972.
- Ludermir AB. Desigualdades de classe e gênero e saúde mental nas cidades. *Physis: Revista de Saúde*

Coletiva 18:451-467, 2008.

- Anselmi L, Barros FC, Minten GC, Gigante DP, Horta BL, Victora CG. Prevalence and early determinants of common mental disorders in the 1982 birth cohort, Pelotas, Southern Brazil. *Rev Saude Publica* 42(Suppl 2):26-33, 2008.
- Jones M, Rona RJ, Hooper R, Wessely S. The burden of psychological symptoms in UK armed forces. *Occup Med (Lond)* 56(5):322-8, 2006.
- Hourani LL, Williams TV, Kress AM. Stress, mental health, and job performance among active duty military personnel: findings from the 2002 Department of Defense Health-Related Behaviors Survey. *Mil Med* 171(9):849-56, 2006.
- Souza WF, Figueira I, Mendlowicz MV, Volchan E, Mendonca-de-Souza AC, Duarte AF, et al. Negative affect predicts posttraumatic stress symptoms in Brazilian volunteer United Nations peacekeepers in Haiti. *J Nerv Ment Dis* 196(11):852-5, 2008.
- Kuhlman P. Serviço militar obrigatório no Brasil: continuidade ou mudança? *Security and Defense Studies Review* 1:147-58, 2001.
- Goldberg D, Williams P. A user's guide to the General Health Questionnaire. NFER - Windsor: Nelson Publishing, 1988.
- Gouveia VV, Chaves SSS, Oliveira ICP, Dias MR, Gouveia RSV, Andrade PR. A utilização do QSG-12 na população geral: estudo de sua validade de construto. *Psicologia: Teoria e Pesquisa* 19:241-248, 2003.
- Mari JJ, Williams P. A comparison of the validity of two psychiatric screening questionnaires (GHQ-12 and SRQ-20) in Brazil, using Relative Operating Characteristic (ROC) analysis. *Psychol Med* 15(3):651-9, 1985.
- Brasil, Ministério da Saúde. Vigilância alimentar e nutricional - SISVAN: Orientações básicas para a coleta, o processamento, análise de dados e a informação em serviços de saúde. Brasília, DF, 2004.
- Franchini E, Nunes AV, Moraes JM, Del Vecchio FB. Physical fitness and anthropometrical profile of the Brazilian male judo team. *J Physiol Anthropol* 26(2):59-67, 2007.
- McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Exercise phy-

siology: Energy, nutrition and human performance. 5th ed. Norristown, PA - USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

- Cooper KH. Physical training programs for mass scale use: effects on cardiovascular disease-facts and theories. *Ann Clin Res* 14(Suppl 34):25-32, 1982.
- R Development Core Team R. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2009.
- Glozier N, Martiniuk A, Patton G, Ivers R, Li Q, Hickie I, et al. Short sleep duration in prevalent and persistent psychological distress in young adults: the DRIVE study. *Sleep* 33(9):1139-45, 2010.
- Jansen K, Mondin TC, Ores LC, Souza LDM, Konradt CE, Pinheiro RT, et al. Transtornos mentais comuns e qualidade de vida em jovens: uma amostra populacional de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública* 27:440-448, 2011.
- Braga LC, Carvalho LR, Binder MCP. Condições de trabalho e transtornos mentais comuns em trabalhadores da rede básica de saúde de Botucatu (SP). *Cien Saude Colet* 15:1585-1596, 2010.
- Martins LCX, Lopes CS. Military hierarchy, job stress and mental health in peacetime *Occupational Medicine* 2012; Doi: 10.1093/occmed/kqs006 (Online first).
- Fear NT, Rubin GJ, Hatch S, Hull L, Jones M, Hotopf M, et al. Job strain, rank, and mental health in the UK Armed Forces. *Int J Occup Environ Health* 15(3):291-8, 2009.
- Silva GA, Valente JG, Almeida LM, Moura EC, Malta DC. Tabagismo e escolaridade no Brasil, 2006. *Rev Saude Publica* 43:48-56, 2009.
- Brasil, Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer. Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos não Transmissíveis. Brasília: Instituto Nacional do Câncer, 2003.
- Roth DL, Holmes DS. Influence of physical fitness in determining the impact of stressful life events on physical and psychological health. *Psychosom Med* 47(2):164-73, 1985.

Estudios descriptos por sus mismos autores editados en revistas biomédicas clasificadas por SIIC Data Bases.

La producción científica de origen iberoamericano publicada en revistas de lengua inglesa alcanza una limitada distribución entre los profesionales de América Latina, España y Portugal. Por esta causa, la sección Crónicas de autores ofrece un puente de comunicación entre autores y lectores del mismo origen.

Las páginas de siicsalud de la sección Crónicas de autores contienen información adicional relacionada con los autores: referencias bibliográficas, citas bibliográficas de trabajos anteriores del autor, domicilio de correspondencia, teléfono, correo electrónico, dirección de la revista en Internet, citas en Medline y SIIC Data Bases, palabras clave, etc.

Grave alteración de la microarquitectura ósea en el síndrome de Sudeck

María Belén Zanchetta

Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina



Zanchetta describe para SIIC su artículo editado en *Actualizaciones en Osteología* 9(3): 290-291, Sep 2013.

La colección en papel de *Actualizaciones en Osteología* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2008.

Indizada en EBSCO, Latindex, LILACS, BIREME, Scopus, EMBASE y SIIC Data Bases.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselehtml.php

Buenos Aires, Argentina (especial para SIIC)

El síndrome de Sudeck, o distrofia simpática refleja (DSR), es una enfermedad compleja cuyas causas se desconocen. Es habitual que el diagnóstico sea tardío. El término síndrome de distrofia simpática refleja, introducido por Evans en la literatura médica en 1946, ha recibido varias denominaciones, todas ellas imprecisas, denotando algunas el origen del trastorno, otras los mecanismos del dolor y otras su evolución. Así, se le ha llamado: síndrome de causalgia, atrofia de Sudeck, algodistrofia, osteoporosis postraumática, edema crónico postraumático, etcétera. A partir de 1994, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor reunió todas estas definiciones bajo el término de síndrome doloroso regional complejo para denotar el dolor regional y los cambios autonómicos y sensitivos que exceden en intensidad, magnitud o ambos a un fenómeno traumático.

El síndrome doloroso regional complejo tipo-I o DSR es más frecuente en personas jóvenes y suele ser causado por traumatismos mayores o menores, habitualmente en las extremidades, así como fracturas, cirugías ortopédicas o vasculares, entre otros. Normalmente se produce tras una fractura pero a veces no se encuentra un factor desencadenante claro. Produce edema, eritema y trastornos tróficos de la piel en la región afectada. Al parecer, el sistema simpático queda anormalmente activado, produciendo sustancias que activan los nociceptores y perpetúan el dolor al tiempo que se producen trastornos vasomotores permanentes. Éstas y otras señales sumadas a la inmovilización generan una descalcificación aguda que muchas veces produce nuevas microfracturas por estrés. Habitualmente, el diagnóstico es clínico y se acompaña de hallazgos típicos en la radiografía; hasta un 80% de los casos presentan osteopenia regional, asimétrica. Es muy útil compararla con el miembro contralateral. Se puede

observar resorción trabecular irregular en la zona metafisaria, resorción subperióstica, resorción intracortical y endosteal, según el grado de afectación o el tiempo de evolución.

En otro orden, el estudio centellográfico en tres fases con tecnecio-difosfonato muestra alteraciones en el 60% de los pacientes con DSR; el diagnóstico es más temprano que con la radiología convencional. La gammagrafía muestra aumento de la captación del radionúclido en las tres fases con imágenes alteradas.

La tomografía computarizada periférica de alta resolución es un nuevo método de imagen que permite evaluar *in vivo* la microarquitectura de los sectores trabecular y cortical del radio y de la tibia con una resolución de 82 μm . Los parámetros obtenidos son volumétricos y estructurales. La principal limitación es que accede sólo al esqueleto periférico. La adquisición no requiere preparación previa del paciente, el estudio se completa generalmente en 3 minutos por región y las dosis de radiación son inferiores a los estudios convencionales de tomografía, siendo y son menores de 3 μSv , similar a una densitometría.

En este artículo se presenta un paciente de 38 años, sano, de sexo masculino, quien sufrió una fractura de tibia conminuta en un accidente de tránsito. La evolución se vio complicada por la intercurencia de síndrome de Sudeck, por lo cual sufrió 15 meses de inmovilización. Mediante tomografía computarizada de alta resolución (HR-pQCT) se observa una grave alteración de la microarquitectura ósea en la tibia afectada, con compromiso trabecular predominante.

Distintas patologías del metabolismo óseo y mineral y los estados de alto recambio o de desequilibrio entre resorción y formación ósea ocasionan deterioro de la microarquitectura y pérdida de resistencia esquelética. Estos procesos desfavorables conducen, como en este caso, al afinamiento trabecular, el cambio de morfología de las trabéculas (pasando de una forma de viga rectangular a una forma de varilla cilíndrica) y eventualmente a la desconexión del tramado trabecular. Los sitios con alto contenido de hueso trabecular como la cadera, las vértebras y la muñeca son los que presentan mayor riesgo de fractura por osteoporosis. Este sector sufre un remodelado mucho más rápido que el sector cortical y por lo tanto ha sido el principal objetivo de los enfoques terapéuticos. En las enfermedades agudas, como en el síndrome de Sudeck, es esperable encontrar un compromiso predominante del compartimiento trabecular.

Trastorno linfoproliferativo posterior a trasplante intestinal pediátrico

Esther Ramos

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España



Ramos describe para SIIC su artículo editado en *Pediatric Transplantation* 17(5) Ago 2013.

La colección en papel de *Pediatric Transplantation* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2011.

Indizada en Current Contents/Clinical Medicine, Index Medicus/MEDLINE, EMBASE/Excerpta Medica, Science Citation Index Expanded, SIIC Data Bases y Chemical Abstracts.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselehtml.php

Madrid, España (especial para SIIC)

Los trastornos linfoproliferativos postrasplante (TLP) son una complicación conocida y potencialmente mortal después del trasplante intestinal. Se analizó la incidencia, las características clínicas y la evolución de una serie

de 63 trasplantes intestinales realizados en nuestra unidad entre octubre de 1999 y julio de 2011. Los tipos de trasplante fueron 23 trasplantes intestinales aislados, 20 hepatointestinales y 20 multiviscerales. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos según el protocolo de inmunosupresión empleado. El grupo I (n = 43) recibió basiliximab, tacrolimus y esteroides; el grupo II (n = 11), timoglobulina y tacrolimus y el grupo III (n = 9), alemtuzumab y tacrolimus. El estado de replicación del virus de Epstein-Barr (VEB) fue analizado con serología pretrasplante, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cualitativa hasta 2006, y PCR cuantitativa en tiempo real a partir de esa fecha. Todos los pacientes recibieron profilaxis con ganciclovir en el período postrasplante inmediato. El diagnóstico de TLP se basó en la sospecha clínica y fue confirmado con técnicas de imágenes y estudios anatomopatológicos. Las muestras para análisis se obtuvieron por punción o laparotomía cuando fue preciso. Nueve pacientes (cinco mujeres y cuatro varones) de 63 trasplantes (14.2%) pre-

sentaron TLP. Uno de ellos era un segundo injerto. La mediana de edad en el inicio del TLP fue de 3.1 años (1.7 a 7.8 años). El tiempo postrasplante promedio fue de 4 meses (0.5 a 28 meses) y se produjo en el primer año en seis pacientes. La incidencia por tipo de injerto fue: uno multivisceral (MV) (5%); tres hepatointestinales (HI) (15%), y cinco intestinales aislados (TI) (21.7%), lo que implica una aparentemente menor incidencia en los injertos MV. Sin embargo, el análisis no mostró diferencias estadísticamente significativas al comparar los tres grupos ($p = 0.36$) ni la comparación de T/MV ($p = 0.11$), ni de H/MV ($p = 0.24$). Esta diferencia puede no ser significativa debido al pequeño tamaño de la muestra. El bazo se incluyó en el injerto en dos pacientes. La incidencia por grupos de inmunosupresión fue de 7/43 (16.2%) en el grupo I, 1/11 (9%) en el grupo II y 1/9 (11.1%) en el grupo III. Esto significa que no hay diferencias significativas entre los tres grupos ($p = 1$). Los niveles de tacrolimus variaron entre 15 y 20 ng/ml en el primer mes del período postrasplante, 10 a 15 ng/ml en el segundo y el tercer mes, 8 a 10 ng/ml entre el cuarto y el duodécimo mes, y aproximadamente 5 ng/ml a partir de entonces. En caso de infección por VEB se minimizaron los niveles de tacrolimus. En cuanto al estado del VEB, de nueve pacientes con infección primaria (pacientes IgG para VEB negativos en período pretrasplante que se infectaron después de la intervención), tres presentaron TLP (33%). Se observó reactivación de la infección (pacientes con IgG y PCR negativa previamente y positiva después del trasplante) en 18, cuatro de ellos tuvieron TLP (22.2%) e infección inactiva o sin infección, en los 36 restantes (serología positiva y PCR persistentemente negativas o IgG negativa y PCR negativa persistente) y sólo dos de ellos presentaron el trastorno (5.5%). Hubo una diferencia significativa entre pacientes con PCR positiva y negativa ($p = 0.02$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con infección primaria y reactivación de la infección ($p = 0.28$). Los donantes de los pacientes con infección primaria y TLP eran todos negativos para el VEB. Cabe destacar la presencia de coinfección por citomegalovirus en dos pacientes y la asociación con dos rechazos agudos graves y un caso de enfermedad de injerto contra huésped. La fiebre fue el síntoma más frecuente, seguido de las adenopatías, la disfunción del injerto y la hipertrofia amigdalina. En cuanto a la localización del tumor, el injerto (intestino delgado) fue el sitio más frecuente ($n = 5$), seguido por los ganglios linfáticos ($n = 4$), las amígdalas ($n = 4$) y el pulmón ($n = 1$). La distribución según el tipo histológico e infección por VEB fue: tres polimórficos de células B VEB(+), cuatro monomórficos de células B VEB(+), un linfoma T periférico VEB(-) y un sarcoma histiocítico VEB(-). Debemos señalar que este último tipo de cáncer no se incluye entre los TLP según la última clasificación de la OMS, pero el origen similar nos ha hecho incluirlo dentro de este grupo de tumores malignos. Consideramos VEB(+) si el tumor era EBEB positivo (ARN codificado por VEB) en las lesiones de TLP. El tratamiento prescrito fue disminución de la inmunosupresión en todos ellos, administración de ganciclovir en los casos VEB(+), amigdalectomía, adenoidectomía o ambas en casos de afección amigdalina y administración de rituximab o quimioterapia, dependiendo del tipo de tumor. Fue necesaria la extracción del injerto en cuatro pacientes (44%). La tasa de mortalidad fue del 33%. No hemos encontrado asociación alguna entre los TLP y el régimen de inmunosupresión ni el tipo de trasplante. Sin embargo, hubo una asociación estadísticamente significativa con infección activa por VEB, tanto primoinfección como reactivación.

Autoavaliação do (Autoevaluación del) estado de humor no (en el) transtorno bipolar

Rafael de Assis da Silva

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil



De Assis Da Silva describe para SIIC su artículo editado en *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* 35(2):141-145, Abr 2013. La colección en papel de *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2013. Indizada en SIIC Data Bases.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselecthtm.php

Rio de Janeiro, Brasil (especial para SIIC)

Foram (Fueron) acompanhados, num (en un) período de dois anos, entre novembro de 2008 e novembro de 2010, 165 pacientes bipolares, no (en el) ambulatório de pesquisa do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro. O (El) objetivo desse estudo foi investigar, prospectivamente, em indivíduos com transtorno bipolar, como a autoavaliação do humor varia em (del estado de ánimo cambia en) função do estado afetivo, ou seja, (o sea) eutímia, mania ou depressão.

Em cada consulta, os pacientes foram avaliados pelos (fueron evaluados por los) pesquisadores por meio (por medio de) de escalas de avaliação objetiva das (de los) síndromes maníacas e depressivas. Para tal, foram utilizados os seguintes (los siguientes) instrumentos: *Clinical Global Impressions Scale for use in Bipolar Illness* (CGI-BP), *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS-p) e a *Global Assessment of Functioning* (GAF). Em paralelo, foi aplicado um instrumento de autoavaliação relativo à (a la) ocorrência (presencia) de alterações do humor, a escala visual analógica de humor (EVAH). Essa escala é composta por 16 itens, cada um incluindo dois adjetivos com sentidos opostos (opuestos): alerta/sonolento, calmo/agitado, forte/fraco (fuerte/débil), confuso/com idéias claras, ágil/desajeitado (lento), apático/dinâmico, satisfeito/insatisfeito, preocupado/tranquilo, raciocínio difícil/perspicaz, tenso/relaxado, atento/distraído, incompetente/competente, alegre/triste, hostil/amistoso, interessado/desinteressado e retraído/sociável. No (En el) formulário do instrumento, cada adjetivo está separado de seu oposto por uma linha de 10 centímetros, sobre a qual os (la cual los) sujeitos deveriam assinalar o ponto (el punto) que melhor descreveria sua autopercepção naquele (en aquel) momento. Nesse tipo de escala, as respostas são dadas em um continuum e não em (son dadas en un continuo y no en) intervalos predeterminados.

Durante o período de estudo, os pacientes puderam ser avaliados (pudieron ser evaluados) nos diversos estados afetivos. Eles foram divididos em três grupos —eutímia, mania e depressão—, e cada paciente só poderia entrar em um (sólo podría ingresar en un) único grupo. No grupo eutímia, seriam incluídos apenas os pacientes que ficassem o tempo todo em eutímia. Para a análise dos resultados, só foi (sólo fue) considerada a primeira

aplicação da EVAH. No grupo mania, foram incluídos todos os que tiveram pelo menos um (por lo menos un) episódio de mania. Para esses pacientes, somente a primeira aplicação da EVAH em um episódio de mania foi considerada. No grupo depressão, foram incluídos aqueles que apresentassem pelo menos um episódio de depressão e nenhum (y ningún) episódio de mania. Nesse grupo, apenas a primeira aplicação da EVAH em um episódio de depressão foi considerada.

Dos 165 pacientes, apenas 16 apresentaram, em diferentes momentos, tanto eutímia como mania e depressão. Os outros pacientes foram avaliados em somente um ou dois (en solamente uno o dos) estados afetivos. A distribuição dos pacientes, de acordo com os (con los) critérios estabelecidos, ficou da (se estableció de la) seguinte forma: 59 no grupo eutímia, 54 no grupo mania e 52 no grupo depressão.

Os resultados mostraram que, em 14 dos 16 itens da EVAH, os grupos eutímia e mania apresentaram resultados semelhantes. Dentre esses 14 itens, em 11, ambos os grupos se distinguiram do grupo depressão; em dois (en dos), não se encontrou diferença entre os três grupos; e, em um, não houve (y, en uno, no hubo) diferença entre os grupos mania e depressão, mas houve entre os (pero hubo entre los) grupos eutímia e depressão. Em apenas dois dos 16 itens, encontrou-se diferença entre os grupos eutímia e mania: no item interessado/desinteressado, o grupo eutímia se distinguiu também do grupo depressão; e, no (y, en el) item calmo/agitado, o grupo eutímia foi semelhante ao (al) grupo depressão. Assim, em apenas dois dos (así, en solamente dos de los) 16 itens, o grupo depressão não se distinguiu do grupo eutímia.

Em suma, o estudo observou que, na grande maioria dos itens da EVAH, os pacientes em mania avaliaram seu estado de humor de forma semelhante ao dos (semejante al de los) pacientes em eutímia; e os pacientes em depressão, por sua vez, se avaliaram (se evaluaron) de forma distinta tanto dos pacientes maníacos como dos em eutímia. Tais achados (Estos hallazgos) indicam que os pacientes em mania, diferentemente dos pacientes em depressão, avaliam (evalúan) de forma não fidedigna seu estado afetivo, o que pode estar relacionado ao maior (con el mayor) comprometimento do insight na mania. Diversos estudos indicam que há um (hay un) importante comprometimento do insight na fase maníaca.

Uma possível limitação do nosso estudo é o fato (es el hecho) de que o grupo dos pacientes em mania se caracterizou pela presença de sintomas psicóticos mais frequentes e intensos do que os (de los que los) pacientes em depressão ou eutímia. Como a presença de sintomas psicóticos está associada ao maior comprometimento do insight, não é (no es) possível descartar que a autoavaliação (la autoevaluación) menos fidedigna dos pacientes em mania tenha sido influenciada por esses sintomas. Outros estudos, que controlem a ocorrência de sintomas psicóticos ou que avaliem um (o que evalúen un) mesmo indivíduo em diferentes fases do transtorno bipolar, seriam importantes para corroborar nossos resultados.

Valores normales del tamaño del halo producido por una fuente de deslumbramiento

María Cinta Puell

Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España



Puell describe para SIIC su artículo editado en *Journal of Refractive Surgery* 29(9): 618-622, Sep 2013. La colección en papel de *Journal of Refractive Surgery* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada en Index Medicus/Medline, Current Contents/Clinical Medicine, Embase/Excerpta Medica y SIIC Data Bases.



www.siic.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.com/lmr/ppselecthtml.php

Madrid, España (especial para SIIC)

La luz procedente de una fuente de deslumbramiento sufre dispersión o difusión dentro del ojo, dando lugar a una reducción del contraste que disminuye la visibilidad de la imagen en la retina y conduce a la discapacidad por deslumbramiento.^{1,2} Alrededor de la imagen de la fuente de deslumbramiento, el espectador percibe un círculo brillante borroso llamado halo de disco, donde el objeto no se puede ver claramente.³ La medida del tamaño del halo se ha propuesto como un método objetivo para cuantificar la calidad de la visión en sujetos con problemas de visión nocturna después de la cirugía refractiva,^{4,5} con cataratas⁶ o lentes intraoculares multifocales.⁷⁻⁹

Esta ampliamente aceptado que la luz dispersada hacia la retina (*straylight*) se incrementa con la edad¹⁰⁻¹² y con las cataratas,¹³ reduciendo la calidad de visión, por ejemplo, al conducir por la noche o al ver a una persona contra una fondo brillante. Este estudio fue diseñado para establecer los valores normales del tamaño del halo de disco en el campo visual de ojos sanos de 20 a 79 años utilizando el dispositivo Vision Monitor. También se evaluó el repetibilidad del método.

Las mediciones se realizaron en el ojo derecho de 147 sujetos sanos que se clasificaron en seis grupos de edad.

El tamaño del halo se midió usando el Monitor de Visión (MonCV3, Metrovision, Francia). En un lado del instrumento una fuente de luz genera el deslumbramiento. En la pantalla, los optotipos están dispuestos en tres líneas radiales de letras desde la periferia hacia la fuente de deslumbramiento. Cada línea contiene 10 letras claramente reconocibles, del mismo tamaño, que forman 10 anillos a intervalos de 33 minutos de arco a una distancia de 2.5 m. El sujeto lee cada línea comenzando desde el lado opuesto a la fuente luminosa. Las letras no identificadas en cada línea se anotan y el resultado de la prueba se calcula como la distancia media desde la fuente de deslumbramiento a las tres líneas. Esta distancia se toma

como el radio del halo. A continuación, el ángulo visual formado por el radio del halo se calcula en minutos de arco. La repetibilidad del método de medida del halo se determinó en un subgrupo de 37 sujetos mayores de 50 años en dos sesiones separadas por una semana mediante el cálculo del coeficiente de Bland-Altman de repetibilidad (COR).

El radio medio del halo fue de 111.6 ± 39.8 minutos de arco. Los tres primeros grupos de edad tuvieron valores similares de halo, mientras que los siguientes tres grupos difirieron significativamente entre sí y también difirieron con respecto a los grupos restantes.

Un modelo de potencia no lineal se ajustó a los datos del tamaño del halo en función de la edad, y se encontró una correlación positiva significativa. A partir de los 50 años el tamaño del halo aumentó rápidamente.

En el estudio de repetibilidad, las diferencias en los radios de halo obtenidos en las sesiones primera y segunda no variaron significativamente. El COR fue de ± 44 minutos de arco.

Este estudio establece una base de datos normativa para el tamaño del halo inducido por una fuente de deslumbramiento en una población grande, normal, no clínica, utilizando el Monitor de Visión. Nuestros hallazgos indican que el tamaño del halo aumenta significativamente a lo largo de la vida en los ojos sanos. Específicamente, no parece haber cambio significativo hasta la edad de 50-59 años, cuando el tamaño de halo comienza a aumentar, y la relación entre el radio del halo y la edad es una función de tipo potencial. Los cambios en la discapacidad por deslumbramiento relacionados con la edad se producen debido a una mayor dispersión de luz intraocular y estos cambios también siguen un modelo de potencia.^{11,12} La difusión de la luz de la retina se ha demostrado que aumenta con la edad elevada a la cuarta potencia, en ojos saludables.^{1,10,14}

Nuestros datos sugieren que cuando un examinador toma lecturas repetidas del tamaño del halo en los ojos sanos mayores de 50 años de edad a lo largo del tiempo, los cambios de más de 44 minutos de arco (es decir, un anillo aproximadamente) se pueden considerar clínicamente significativos. La fatiga o el entrenamiento no afectaron significativamente los resultados de las pruebas.

En la práctica clínica, conocer el tamaño normal del halo podría ser de ayuda en la evaluación de los síntomas en aquellos pacientes que se quejan de deslumbramiento y halos, como son los que tienen cataratas o aquellos sometidos a cirugía refractiva o al implante de lentes intraoculares multifocales. Además, conocer la repetibilidad del método utilizado ayudará al médico a distinguir un tamaño anormal de halo que conduce a problemas de visión.

Detección de *Mycobacterium leprae* en saliva y evaluación de la sensibilidad oral en pacientes con lepra

Fernanda Borowsky da Rosa

Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brasil



Borowsky da Rosa describe para SIIC su artículo editado en *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 108(5):572-577, Ago 2013.

La colección en papel de *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.

Indizada en Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Current Contents: Life Sciences, Directory of Open Access Journals (DOAJ), EMBASE Excerpta Medica, Entomology Abstracts, Helminthological Abstracts, Index Medicus, Latindex-Catálogo, Latindex-Directorio, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Microbiological Abstracts, Protozoological Abstracts, SciELO, Science Citation Index, Science Citation Index Expanded, Scopus, Tropical Diseases Bulletin, Zoological Record y SIIC Data Bases.



www.siic.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.com/lmr/ppselecthtml.php

Manaus, Brasil (especial para SIIC)

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica causada por *Mycobacterium leprae*, que afecta principalmente la piel, los nervios periféricos y las membranas mucosas. El mecanismo de transmisión de la enfermedad no

está clara, pero se cree que tiene lugar por contacto íntimo y prolongado con el paciente por medio nasal y orofaríngeo o por las lesiones de la piel. *Mycobacterium leprae* tiene predilección por las células de Schwann que rodean los axones de los nervios periféricos, lo que provoca la pérdida progresiva de sensibilidad térmica, olorosa y táctil, y, en la mayoría de los pacientes, las lesiones y las manifestaciones neurales preceden los signos cutáneos. De acuerdo con estudios anteriores, los nervios trigémino y facial son los nervios craneales más afectados en pacientes con lepra.

Las lesiones orales causadas por la lepra se presentan insidiosamente, por lo general asintomáticas y secundarias a las alteraciones nasales. Pero hoy en día, debido a un diagnóstico temprano y al uso de la poliquimioterapia (PQT), a menudo no se observan lesiones orales. Sin embargo, la mucosa oral sin lesiones obvias puede verse comprometida en los pacientes en etapas menos avanzadas de la enfermedad.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la lepra se puede clasificar como lepra multibacilar (LMB), cuando hay más de cinco lesiones cutáneas disestésicas, y lepra paucibacilar (LPB), cuando se trata de una lesión única, o de dos a cinco lesiones.

El diagnóstico de la lepra puede ser complementado por pruebas de laboratorio tales como microscopía de frotis y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Según Bang y col., la sensibilidad y especificidad del método de PCR proporcionan un enfoque prometedor para el diagnós-

tico temprano y el tratamiento de la lepra. Después de la introducción de la poliquimioterapia, han sido realizados pocos trabajos para evaluar la sensibilidad en la cavidad oral de las personas con lepra. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo investigar los cambios sensoriales en la cavidad oral e investigar la presencia de *M. leprae* en la saliva de pacientes con lepra no tratados, registrados en un centro de referencia de Manaus, Amazonas, Brasil.

Se llevó a cabo un estudio transversal de la detección de casos, con 45 personas con lepra y 45 con otras dermatosis, incluidas en el estudio como grupo control. Las personas con lepra fueron sometidas a anamnesis, evaluación de la sensibilidad de la cavidad oral (sensibilidad del gusto, táctil y térmica), y les fueron colectadas muestras de saliva y tejido intradérmico. Las muestras se analizaron por técnicas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real [qPCR]) y bacteriológicas. Los sujetos en el grupo control fueron sometidos a la historia médica y la evaluación de la sensibilidad oral.

Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva y las variables cuantitativas se describieron como medias y su desviación estándar. Los datos categóricos respecto de la sensibilidad anormal en la cavidad oral se analizaron mediante la prueba exacta de Fisher debido al pequeño número de muestras (menos de 50). Todo el análisis estadístico fue realizado utilizando GraphPad Prism Software 6. Esta investigación siguió los lineamientos de la Resolución 196/96 del Consejo Nacional de Salud y

fue aprobada por el Comité de Ética en Investigación (Número 015/2010-ERC/FUAM) en Manaus, Amazonas, Brasil. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

Con respecto a las alteraciones de la sensibilidad oral, 15 sujetos (nueve con LMB y seis con LPB) mostraron al menos una variable alterada. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la alteración de la sensibilidad térmica en pacientes con lepra, en comparación con los sujetos del grupo control ($p = 0.005$). Cuatro sujetos con lepra (8.9%) mostraron tanto cambios en la sensibilidad térmica como en el gusto. Tres (6.7%) casos aislados de sensibilidad gustativa fueron observados en el grupo control. Los resultados también mostraron una relación significativa entre la alteración de la sensibilidad táctil y un índice bacteriano positivo de la prueba cutánea ($p = 0.015$).

El ADN de *M. leprae* fue detectado en 16 (35.5%) de los 45 pacientes con lepra. Entre los enfermos con alteraciones de sensibilidad oral, sólo tres (18.8%) tenían el ADN de bacilos detectado en la saliva por qPCR, por lo tanto, en este estudio no se observó una relación directa entre la presencia de *M. leprae* en la saliva y el cambio de la sensibilidad oral.

En cuanto a la clasificación operativa y los resultados del análisis molecular de la saliva, 10 (38.5%) de 26 pacientes con LMB y seis (31.6%) de 19 pacientes con LPB fueron positivos para ADN de *M. leprae*. Los resultados positivos por qPCR de la saliva, en especial los de los individuos con LPB, sugieren la posibilidad de un nuevo sitio menos invasivo para la toma de muestras.

Utilidad clínica de ovocitos MI madurados *in vitro*

Cristina Álvarez Lleó

Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España



Álvarez Lleó describe para SIIC su artículo editado en *Indian Journal of Medical Research* 137(2):331-338, Feb 2013. La colección en papel de *Indian Journal of Medical Research* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2004. Indizada en Index Medicus/Medline, Science Citation Index, Embase/Excerpta Medica, Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases, INIS Atomindex, Index to Scientific Reviews, Indian Science Abstracts y SIIC Data Bases.



www.siiisalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siiisalud.com/lmr/ppselect.htm

Albacete, España (especial para SIIC)

Desde los comienzos de las técnicas de reproducción asistida, se sabe que no todos los ovocitos recuperados tras la hiperestimulación ovárica controlada tienen la misma capacidad para dar lugar a un embarazo. No sólo el número de ovocitos, sino también su madurez es importante para el éxito de la fecundación *in vitro* (FIV).

Entre el 5% y el 20% de los ovocitos recuperados en hiperestimulación ovárica controlada son inmaduros. Los ovocitos inmaduros son generalmente descartados debido a la posibilidad de un desarrollo embrionario anormal, o a un aumento de la tasa de aborto. Sin embargo, en pacientes con una cohorte de folículos no sincronizados o con respuesta deficiente a la estimulación, donde su presencia es frecuente, la utilización de estos ovocitos madurados espontáneamente nos permite incrementar las posibilidades de éxito del tratamiento. La causa principal de fracaso de la fecundación después de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) es la incapacidad del ovocito para iniciar los procesos bioquímicos necesarios para su activación. Esta incapacidad puede atribuirse a la inmadurez citoplasmática de los gametos, incluso una vez alcanzada su madurez nuclear. La activación de un ovocito maduro se caracteriza por el desbloqueo de la metafase II (MII) y extrusión del segundo corpúsculo polar, seguido por la formación de los pronúcleos.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el destino de los ovocitos inmaduros obtenidos de ciclos estimulados y su posible utilización clínica en el programa de fecundación *in vitro*. Esto se analizó durante la práctica diaria del laboratorio, sin modificar la rutina de la estimulación ovárica, la recuperación e inyección de los ovocitos, y el cultivo embrionario.

Este trabajo se llevó a cabo en la Unidad de Reproducción del Hospital General Universitario de Albacete, España.

Realizamos un estudio retrospectivo de 1 400 ciclos de ICSI que correspondían a 814 pacientes, con una media de edad de 34.6 ± 3.6 años. Los ciclos no se preseleccionaron pero sí se incluyeron sólo aquellos con al menos un ovocito MI.

Se obtuvieron 8 030 ovocitos, de los que 5 504 eran MII en el momento del su recuperación. Se microinyectaron 408 MI (27.1%) que maduraron a MII después de su cultivo *in vitro* durante un período de 2 a 26 horas y 5 389 ovocitos MII en el momento de su recuperación.

En otro orden, se seleccionaron aquellos ciclos de ICSI en los que sólo se recuperaron ovocitos MI ($n = 49$), estos ovocitos se inyectaron en tres intervalos de tiempo diferente tras alcanzar el estadio MII. Los intervalos fueron: 2 a 6 h ($n = 10$), 8 a 11 h ($n = 4$) y 23 a 26 h ($n = 10$).

En ambos estudios evaluamos la fecundación, el desarrollo potencial de los embriones y las tasas de gestación.

En el primer trabajo, la tasa de fecundación (55.7% vs. 70.7%), la de embriones evolutivos (88.8% vs. 94.9%) y la de embriones de calidad óptima (33.3% vs. 39.7%) fueron significativamente menores en los ovocitos MI madurados *in vitro* que en los ovocitos MII madurados *in vivo*.

Igualmente, cuando comparamos ciclos con transferencias de embriones derivados de ovocitos MII (grupo MII) con ciclos con transferencias de embriones derivados de ovocitos MI madurados *in vitro* (grupo MI), la tasa de gestación fue mayor en el grupo de MII (33.1% vs. 12.4%).

En el segundo trabajo, sólo consideramos los ciclos en los que exclusivamente se obtuvieron ovocitos inmaduros (49 ciclos, 171 ovocitos), en 30 de ellos, al menos uno de los ovocitos MI maduró a MII y se microinyectó, y en seis hubo total fracaso de la fecundación.

Los ovocitos MI madurados *in vitro* se microinyectaron en tres intervalos de tiempo y la tasa de fecundación fue similar entre los grupos; sin embargo, sólo se consiguieron embarazos cuando los ovocitos se microinyectaron entre las 2 y 6 h (grupo I) y 8 a 11 h (grupo II). En el grupo I se consiguió el nacimiento de un niño sano, y en el grupo II ninguno de los dos embarazos llegó a término.

Con estos resultados concluimos que los ovocitos inmaduros recuperados de ciclos estimulados pueden madurar, fecundar y dar lugar a un embarazo. Sin embargo, el número de embriones evolutivos procedentes de estos ovocitos madurados *in vitro* es bajo, y aunque nos ofrecen la oportunidad de poder alcanzar la gestación, los pacientes deben de ser informados de las bajas tasas de éxito.

Por otra parte, los ovocitos inmaduros para completar su madurez no sólo nuclear sino también citoplasmática y así mejorar los resultados del ciclo, necesitan que transcurran al menos de 2 a 6 h desde la extrusión del primer corpúsculo polar.

Autores prestigiosos que habitualmente escriben en idiomas no hablados en Iberoamérica describen en inglés sus estudios, recientemente publicados en revistas del mundo, y clasificados en SIIC Data Bases.

Fuzi total alkaloid in antidepressant action

Bingjin Li

Northeast Normal University, Changchun, China



Li describe para SIIC su artículo editado en *Journal of Pharmacological Sciences* 120(4):280-287, Dic 2012

La colección en papel de *Journal of Pharmacological Sciences* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2007.

Indizada en BIOSIS, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Index Medicus/MEDLINE, Current Contents/Life Sciences, Reference Update, Elsevier BIOBASE/Current Awareness in Biological Sciences (CABS), ISI/Biomed y SIIC Data Bases.



www.sicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.sicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php

Changchun, China (especial para SIIC)

Depression is a very common mental disorder that is characterized by depressed mood, loss of interest or pleasure, feelings of guilt or low self-worth, disturbed sleep or appetite, and poor concentration. It is reported that one-tenth of world population suffer from depression once in their lives. Furthermore, females are twice as likely as males to develop depression. Particularly menopause can trigger a severe mood disorder known as major depression.

Fuzi (*Radix Aconiti Lateralis Preparata*) is often used as treatment for depression in Chinese medicine clinical practice. Recent studies in vivo and vitro have shown that components of Fuzi have an antidepressant-like effect. Polysaccharide and total alkaloid are the two most important components of Fuzi. However, compared to Fuzi polysaccharide, little is known about the antidepressant-like effect of Fuzi total alkaloid, particularly in menopause-induced depression. Therefore, in our studies we aimed to investigate that effect. Behavioral studies were performed in the open field test and a forced swimming test. Repeated intragastric administration of Fuzi total alkaloid for 7 days to normal mice significantly decreased immobility time compared to the vehicle group. To further examine the antidepressant-like behavioral effects of Fuzi total alkaloid, it was administered to ovariectomized mice, which is a useful tool for investigating menopausal depression. It has been extensively reported that ovariectomy decreases estrogen level in rodents. The prolongation of immobility in the forced swim test after ovariectomy is also consistent with the previous study. Furthermore, the prolongation of immobility was inhibited by repeated administration of Fuzi total alkaloid. These results support the antidepressant-like behavior effects of Fuzi total alkaloid in the ovariectomized mice. In addition, we did not observe antidepressant effect of imipramine as

positive control drug in this study, despite previous reports of our group and others that imipramine shows antidepressant effect after at least 14 days administration. However, in the present study imipramine was administered for 7 days. Another group also shows that immobility time was also not affected by 7 days of imipramine administration as positive control drug, but 14 days and 21 days of imipramine treatment reduced immobility time significantly. These findings are consistent with our present data and previous report.

In addition, CREB-BDNF pathway plays a critical role in the depression. In our studies it was down regulated in ovariectomized mice, and their levels were reversed by Fuzi total alkaloid. These data are also consistent with a previous report that estrogen modulates the CREB and BDNF level in the brain. Therefore, the CREB-BDNF pathway is maybe involved in antidepressant-like behavioral effects of Fuzi total alkaloid in ovariectomized mice. In past decades, several major hypotheses of depression have been raised, including monoamine hypothesis, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis hypothesis or CREB-BDNF hypothesis. Therefore, other mechanisms should be further explored. On the other hand, we have also observed that in imipramine-treated mice the ratio of pCREB/CREB is increased, but BDNF in hippocampus of ovariectomized mice is not. It is possible that CREB is more sensitive to imipramine in ovariectomized mice. However, further studies are required to assess the exact mechanism.

Total alkaloid and polysaccharide are the two most important components of Fuzi. We have found that acute administration of Fuzi total alkaloid and polysaccharide had no antidepressant-like effect in our and other studies. However, when indicated chronically, Fuzi total alkaloid has shown antidepressant-like effect more rapidly (7 days) in our studies, compared to the data of polysaccharide (14-28 days), which suggests that Fuzi total alkaloid has a more rapid action, while polysaccharide has a long-lasting effect. Furthermore, we also observed that the effect of hippocampus and frontal cortex was involved in the antidepressant-like effect of Fuzi total alkaloid, and hippocampus was more responsible for the effect of polysaccharide. It is maybe the reason why Fuzi total alkaloid has more rapid action via influence of more brain regions.

Taken together, repeated administration of Fuzi total alkaloid to ovariectomized mice also decreased immobility time in a dose-dependent manner. Further data showed that Fuzi total alkaloid enhanced the ratio of pCREB/CREB and BDNF protein level in the frontal cortex and hippocampus in ovariectomized mice. These results indicate that CREB-BDNF pathway may be involved in the antidepressant-like effect of Fuzi total alkaloid in ovariectomized mice.

Caring for ill children closer to home

Gillian Mary Parker

University of York, York, Gran Bretaña



Parker describe para SIIC su artículo editado en *Child: Care, Health and Development* 39(1):1-20, Ene 2013.

La colección en papel de *Child: Care, Health and Development* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2008.

Indizada en Academic Search, CAB Abstracts, CABDirect, CINAHL: Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature, Current Contents: Clinical Medicine, Embase, Index Medicus/MEDLINE, Journal Citation Reports/ Science Edition, MEDLINE/PubMed, SCOPUS, Social Sciences Citation Index, SocINDEX y SIIC Data Bases.



www.sicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.sicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php

York, Gran Bretaña (especial para SIIC)

Many countries have policies that encourage children and young people to spend as little time as possible in hospital when they are ill. This is true both when children are acutely ill and when they have complex, long-term conditions. People recognise that staying in hospital longer than necessary is not good for children or their families, and that many common childhood illnesses can be treated as well at home as in hospital.

One barrier to developing more services to deliver 'care closer to home' (CCTH) is the belief that there is no evidence on its effectiveness and costs. This was true when we carried out the first systematic review of paediatric home care (Parker et al., 2002). Since then, there has been more research and the review reported here updated the international evidence on effectiveness and costs of CCTH.

Our review looked for new, international evidence on CCTH for children with complex, long-term conditions. We also reviewed, for the first time, evidence on CCTH for children with short-term health needs.

We carried out a systematic review, following internationally recognised guidelines (CRD, 2001). We searched 21 electronic databases, looking for evidence published between 1990 and April 2007, as well as the reference lists of publications that we identified for the review. We also contacted other researchers and experts. We used standard measures of research quality on each included study, but did not exclude any study from the review because of quality.

We summarised information from each publication. This covered publication details, the model of care, sample and study details, quality assessment scores, mortality, length of stay and readmission to hospital, clinical outcomes, physical outcomes, psychological outcomes, health service costs, family costs, family impact, impact on social life, educational impact, satisfaction with care, and knowledge of the health condition.

The team members worked together throughout the review to ensure that our decisions were consistent.

Our searches found 16 571 publications. Once we had applied our relevance criteria, we identified 11 randomised controlled trials (RCTs), 26 other comparative studies, and 20 papers that included health economics information to include in the review. We present here evidence from the RCTs and the health economics papers.

There were seven different models of CCTH in the 11 RCTs. These were home care for very low birth weight babies, chronic or long-term conditions, mental health problems, acute physical conditions; home chemotherapy; home-based alternatives to clinic-based care; and telemedicine support. With a few exceptions, the quality of research in the selected studies was low.

There were six main types of CCTH services in the health economics papers. These were home care for very low birth weight babies, long-term conditions, mental health problems, acute physical conditions; home chemotherapy and home care for complications of cancer care; and technological care at home, including nocturnal dialysis. The overall quality of the health economics papers was mixed.

Despite the weaknesses in the quality of some evidence that we reviewed, clear messages are now beginning to emerge.

The RCTs suggest that CCTH services may deliver equivalent clinical outcomes for ill children, compared to usual models of care, when they are offered to suitably chosen groups and when there are appropriate care protocols in place. A high quality RCT and an associated health economics paper suggest that families may experience reduced burden and costs

when CCTH is used to avoid admission to acute care for common childhood illnesses. However, we need further research to explore whether the families of children with complex and long-term needs experience similarly reduced burdens and costs.

While CCTH seems to offer opportunities for reducing health service costs, the evidence shows that the mix of cases that CCTH services are dealing with, as well as the staffing patterns in the teams influence potential cost-savings. The more complex the needs of the child, the more likely it seems that costs may be reduced. However, we do not yet know whether health service cost reductions for these complex care children may be at the expense of greater costs for their families.

The international evidence base for the costs and effectiveness of CCTH for children who are ill has grown since our earlier systematic review, but remains small, nonetheless.

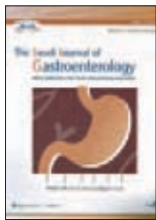
Despite this, the available evidence does seem to suggest that CCTH can allow children who are ill to stay out of hospital and be cared for safely at home, and enable them to return home more quickly after the phase of acute care is over.

Our review also showed that we need more evidence concerning some important issues about CCTH. For example, there is insufficient research that explores the role of CCTH in the lives of families from minority communities or from socio-economically deprived groups. Few studies have examined the role of CCTH in rural areas or the impact of CCTH services on primary and community care services. Most significantly, we do not fully understand what influences whether families feel able to use CCTH services or the views and experiences of children receiving them.

Hepatic encephalopathy

Wissam Bleibel

University of Virginia Health System, Charlottesville, EE.UU.



Bleibel describe para SIIC su artículo editado en *Saudi Journal of Gastroenterology* 18(5):301-309, Sep 2012. La colección en papel de *Saudi Journal of Gastroenterology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en CAB Abstracts, Chemical Abstracts, Current Awareness in Biological Sciences, Current Contents/Life Sciences, Current Contents/Clinical Medicine, Embase/Excerpta Medica, Index Medicus/Medline, Reference Update, Science Citation Index, Science Citation Index Expanded, Scopus y **SIIC Data Bases**.



www.siic.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.com/lmr/ppselect.htm

Charlottesville, EE.UU. (especial para SIIC)

A high percentage of patients with chronic liver disease will progress to develop cirrhosis with resultant portal hypertension. Hepatic encephalopathy (HE) is a recurrent complication of portal hypertension that is difficult to treat. Overt HE affects 30%-45% of patients with cirrhosis and a much higher percentage of patients have minimal degree of encephalopathy.

Hepatic encephalopathy is a syndrome of largely reversible brain dysfunction due to acute or chronic liver failure or in cases of major portosystemic shunts. This condition presents with a spectrum of neurological impairments ranging in severity from minimal or subclinical brain dysfunction to coma.

Toxins absorbed from the gastrointestinal tract or produced as byproducts of normal metabolism are effectively detoxified in the liver. With progression of portal hypertension blood is forced away from the liver via porto-systemic shunts thereby pooling toxins into the systemic circulation. In addition, the cirrhotic liver has altered histology with resultant poor functional capacity. These factors result in high levels of systemic toxins that interfere with the function of brain cells and clinically manifest with progressive degrees of HE.

Ammonia was one of the first neurotoxins to be described in patients with HE. Aggressiveness, irritability, and convulsions develop in laboratory dogs with induced arterial hyperammonemia. Clinical studies have shown elevated ammonia levels in patients with HE. Colonic bacteria produce the majority of ammonia as a byproduct of catabolism of protein including glutamine. In portal hypertension, ammonia bypasses the liver into the systemic circulation and from there it reaches the central nervous system.

Studies have shown ammonia to be toxic to both neurons and astrocytes, the glial cells of the CNS involved in maintenance and nutrition of neurons. High intracellular levels of glutamine lead to astrocyte swelling with resultant brain edema and deterioration in neuropsychological function. In addition to ammonia, many toxic chemicals generated by enteric flora

have been shown to potentiate the neurotoxic effect of ammonia, thus multifactorial theory of HE has been proposed.

The clinical features and presentation of HE range from sub-clinical cognitive impairment to overt coma. Disturbance in diurnal sleep pattern is a common early finding and is related to altered melatonin secretion. In more severe levels of HE, brain impairment may present with bradykinesia, asterix, hyperreflexia, transient decerebrate posturing, and more rarely transient focal neurologic deficits that resemble stroke.

Hepatic encephalopathy has been classified into four grades based on the well-known West Haven Classification. This is based on the level of CNS impairment manifesting with neurologic, psychiatric and physical abnormalities. In the sub-clinical (minimal) stages of HE (MHE), patients have normal memory, language, construction, and motor skills. However, several studies have shown that these patients have significant impairment in complex and sustained attention, and that they are at increased risk for motor vehicle accidents. The diagnosis of HE is based on the presence of a spectrum of neuropsychiatric abnormalities in patients with liver failure after exclusion of unrelated neurologic and/or metabolic abnormalities. The exclusion of other causes of encephalopathy can be based on clinical as well as laboratory and imaging modalities such as computer tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and electroencephalography (EEG).

Laboratory tests in patients with HE may demonstrate evidence of liver failure and possible electrolyte abnormalities associated with portal hypertension, renal failure or complications from the use of diuretics. Studies have shown that although venous and arterial ammonia levels are usually elevated in patients with HE, the specificity of these tests is controversial as ammonia levels can be falsely elevated if the sample was collected after fist clenching, using tourniquet, or if the sample was not placed on ice.

Hepatic encephalopathy is a potentially reversible neurologic dysfunction and treatment targeting the precipitating factor results in resolution of HE in more than 80% of patients. The precipitating factor is usually an underlying infection and can be diagnosed by thorough physical examination and basic testing with complete blood count, chest roentgenography, urine analysis, blood cultures, and ascitic fluid analysis.

Several therapeutic methods have been used to reduce the blood ammonia levels. Synthetic disaccharides (lactulose and lactitol) have been shown to be more effective than placebo in improving hepatic encephalopathy via minimizing its production by colonic bacteria. Treatment is usually well tolerated, and efficacious, and the potential side effects are abdominal cramping, diarrhea, flatulence, and less commonly hypernatremia. Oral administration of lactulose can be used to treat mild to moderate degrees of HE yet this route can be associated with increased risk of aspiration in patients with severe encephalopathy thus the medication can be given via a nasogastric tube after endotracheal intubation, or in the form of rectal enemas. Reduction in colonic production of ammonia can be achieved by altering the microflora in the colon via the use of oral antibiotics (such as rifaximin,

neomycin, or metronidazole) or the administration of non-urease-producing bacteria (probiotics). Neomycin has limited use due to its potential nephron- and oto- toxicity. Rifaximin has a systemic bioavailability of 0.5% and has been shown to be superior to lactulose in reducing symptoms of HE. Despite earlier recommendations to reduce protein supplements for patients with cirrhosis, most recent studies do not advocate this strategy as malnutrition with resultant muscle wasting worsens HE. This is explained by the fact that skeletal muscles participate in conversion of ammonia to glutamine.

Large porto-systemic shunts should be suspected in cases of refractory HE. Occlusion of such shunts should be considered. Liver transplantation is the ultimate treatment for HE with resultant significant improvement in neurocognitive function. Hepatic encephalopathy remains a major burden with high morbidity and mortality. Its management is based on eliminating the precipitating factor (such as infection or electrolyte imbalance) and decreasing the toxin load from the bowel with adequate bowel motions, or by altering bowel flora.

The system xC⁻ transporter and cancer-induced bone pain

Gurmit Singh

McMaster University, Hamilton, Canadá



Singh describe para SIIC su artículo editado en *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 91(1):31-37, Ene 2013.

La colección en papel de *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005.

Indizada en Biological Abstracts, CAB Abstracts, Chemical Abstracts, Current Contents, Elsevier BIOBASE, EMBASE, Index Medicus/MEDLINE, Nutrition Abstracts, Science Citation Index y SIIC Data Bases.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselect.htm

Ontario, Canadá (especial para SIIC)

Bone metastasis is a common phenomenon in cancer patients, and it is estimated that as many as 1 million cancer victims annually may experience a tumour in bone. Lung, prostate, kidney, and thyroid cancers also commonly produce bone metastases, but the most common source of metastases to bone are breast cancers, ~70% of which may eventually metastasize to bone in advanced cases. Cancers in bone cause serious pathology that can dramatically diminish the quality of life and survival of patients. The most significant for bone cancer patients is severe and intractable cancer-induced bone pain (CIBP). Pain in general is experienced by 75%-90% of all late-stage metastatic cancer patients, but of all types of cancer pain, metastatic CIBP is the most prevalent.

Current management practices for CIBP are mainly based on the World Health Organization's guidelines for cancer pain relief, which recommends treatment with mild to strong opioid analgesics with adjuvant supplementation as necessary to treat progressively worsening pain. Although strong analgesics are usually effective at reducing pain, they are frequently associated with severe dose-dependent side effects that further reduce patient quality of life. Thus, the development of new methods of pain management with fewer side effects would greatly contribute to treatment options available for patients experiencing CIBP.

CIBP is a unique pain state with neurochemical and cellular features that are distinct from other types of pain. There are many contributing factors to CIBP that include the biological features of the tumour cells in addition to the properties of the host neuronal and bone tissues affected by the cancer. CIBP can occur in any region of the bone and can be caused by all types of bone lesions: those that degrade bone, those that build new bone, and those that are a mixture of both types. Several novel treatments for CIBP have emerged in recent years including, most prominently, the targeting of the osteoclast cells that are responsible for excessive bone degradation in some cancers, and the sequestration of nerve growth factor. Another approach to managing CIBP focuses on the mechanisms that breast cancer cells use to survive in conditions of high oxidative stress. Most cancer cells rely on glycolysis for ATP production even in aerobic

conditions, a process named 'the Warburg effect'. This switch in energy sources results in the production of many reactive oxygen species (ROS) that have the potential to damage the cancer cell. To adapt to these conditions, cancer cells upregulate the expression of the system xC⁻ glutamate/cystine antiporter on the cell membrane. System xC⁻ exchanges extracellular cystine for intracellular glutamate at a 1:1 ratio. This imported amino acid cystine is used in two important antioxidant mechanisms: the synthesis of glutathione (GSH), and the operation of the cystine/cystine redox cycle. Both of these pathways serve to protect the cell from oxidative damage, and allow cancer cells to better survive and proliferate in conditions of high oxidative stress. Functional system xC⁻ expression has been found to be retained in many human cancers in vivo, including glioma, lymphoma, pancreatic, colon, ovarian, lung, prostate, and breast cancers. Inhibiting system xC⁻ in normal cell lines and in cancer cell lines increases ROS and oxidative damage, and can initiate cell death. This consequence of system xC⁻ inhibition has stimulated much interest in exploiting features of this transport pathway for cancer treatment.

The necessary consequence of system xC⁻ cystine import is the secretion of glutamate into the extracellular space. Glutamate is an amino acid that functions as a neurotransmitter and a cell-signalling molecule. Glutamate is not only critical to nociceptive neurotransmission, extracellular glutamate alone can stimulate pain, and it is also a chemical feature of multiple painful human conditions. The impact of excess glutamate release from cancer cells depends on the properties of the surrounding host tissues. In the brain, glutamate released from glioma cells can kill neurons through excitotoxic cell damage. This action is considered as advantageous for the tumour, allowing increased opportunity for growth and cell migration. In bone, glutamate is utilized in maintaining tissue homeostasis, with osteoblasts, osteoclasts, and osteocytes all being sensitive to glutamate levels. Metastatic breast cancer cells secrete large amounts of glutamate through system xC⁻ into the extracellular environment, and in bone, this excess glutamate is sufficient to alter the growth and functioning of normal bone cells which induces the dysregulation of bone tissue. Animals with metastatic breast cancer cells growing in bone experienced reduced levels of pain when treated with the system xC⁻ inhibiting drug sulfasalazine at levels sufficient to reduce the release of glutamate from the invading cancer cells. This pain relief may be due to the elimination of the direct glutamate stimulation of neurons in the bone or by a reduction of the dysregulation of bone tissue caused by glutamate.

The clinical implications of successful system xC⁻ inhibition are manifest, and may extend to multiple types of cancers and other diseases. This paper describes how targeting features of the cancer cell response to the Warburg effect may impact treatment and symptom management for cancer patients. The treatment of pain through non-analgesic methods, such as the targeting of system xC⁻ in cancer cells, suggests a novel direction for developing therapies to improve quality of life for cancer patients.

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición. Las versiones completas de los trabajos de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 30 de agosto de 2014, en las páginas de www.siicsalud.com que se indican a la izquierda de cada resumen.

Acceda a este artículo en siicinfo



Artículo completo: www.siicsalud.com/saludiciencia/205/536.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Disfunção diastólica: atualização ecocardiográfica

Alexandra Goncalves
University of Porto Medical School / Hospital S. João, Porto, Portugal

Actualmente é incontestável a (es *irrefutable la*) participação da disfunção diastólica como componente da insuficiência cardíaca e fundamental o seu (*su*) reconhecimento para um diagnóstico e prognóstico adequado. Por outro lado, o compromisso da função diastólica pode interferir na função (*en la función*) sistólica e vice-versa, de tal forma que é necessário que a função ventricular seja avaliada (*sea evaluada*) de forma integrada, considerando-se todas as (*las*) fases do ciclo cardíaco. Este artigo revê a (*revé el*) análise não invasiva da função diastólica por ecocardiografia abordando as várias técnicas disponíveis: análise do fluxo (*del flujo*) mitral, do fluxo de veias pulmonares, da velocidade de propagação do fluxo pelo (*por el*) modo M, do Doppler tecidual e do (*y del*) volume auricular esquerdo. Particularmente a análise do fluxo transmitral e o Doppler tecidual do anel mitral, com a obtenção da razão (*de la razón*) E/A e E/e', estão amplamente difundidas para determinação das pressões de enchimento do (*llenado del*) ventrículo esquerdo. Contudo a (*Sin embargo la*) existência de limitações de ordem clínica e técnica levaram ao desenvolvimento (*llevaron al desarrollo*) de novas tecnologias e à (*y la*) investigação crescente nas modalidades derivadas do *speckle tracking* (*strain, strain rate, torção*), que permitem a avaliação da (*la evaluación de la*) função ventricular com maior independência de factores extracardíacos. Espera-se que a (*Se espera que la*) validação destas (*de estas*) novas técnicas conduza à melhoria do (*lleven a la mejora del*) conhecimento na avaliação da função diastólica.

Acceda a este artículo en siicinfo



Artículo completo: www.siicsalud.com/saludiciencia/205/537.htm
Extensión aproximada: 12 páginas

Terapia profiláctica con isoniazida en niños y jóvenes con infección latente por tuberculosis

Clemax C. Sant'Anna
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Se presenta una revisión no sistemática sobre el control de los contactos de tuberculosis (TB) y la terapia preventiva con isoniazida (TPI) para niños y adolescentes, basada en la literatura oficial de entidades internacionales, artículos relevantes y pautas de países latinoamericanos. La Organización Mundial de la Salud recomienda las dos estrategias presentadas como muy importantes en la prevención de la TB en áreas endémicas. El artículo destaca las indicaciones de control de contactos de TB y enfatiza la interpretación del test tuberculínico en algunos de los países de Latinoamérica. Las barreras actuales y las perspectivas de la TPI frente a la TB multirresistente también se analizan. El tratamiento de la infección latente

por tuberculosis (LTB) se hace en la mayoría de los países con isoniazida, de ahí la denominación de quimioprofilaxis o TPI. Hay consenso en la comunidad científica en relación con que los niños, adolescentes y adultos jóvenes con test de tuberculina positivo constituyen un grupo prioritario para la TPI. Las principales acciones de control de la TB acorde con las estrategias a nivel de las unidades básicas son: registrar el tratamiento de los casos de LTB, mantener actualizado el sistema de información, verificar el stock de medicamentos y realizar el seguimiento mensual de las consultas y eventuales reacciones adversas a la isoniazida.

Acceda a este artículo en siicinfo



Artículo completo: www.siicsalud.com/saludiciencia/205/538.htm
Extensión aproximada: 10 páginas

Serviços de saúde a (de salud para) estrangeiros residentes em municípios fronteiriços (de frontera)

Luiza Helena de Cazola
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brasil

A fronteira do (*La frontera del*) Estado de Mato Grosso do Sul (MS), Brasil, com o Paraguai abriga (*abarca*) áreas urbanas contíguas ou (*o*) próximas que criam um terceiro espaço (*crean un tercer espacio*), com valores e traços (*y trazos*) culturais, étnicos e linguagens peculiares, que facilita a circulação de pessoas, animais, mercadorias e a busca (*y la búsqueda*) de diversos serviços, inclusive o de saúde (*los de salud*). Nesse contexto a população estrangeira, que não tem direito (*no tiene derechos*), busca o atendimento no (*atenderse en el*) Sistema Único de Saúde (SUS) que é gratuito e universal. Uma parcela dessa (*Una parte de esa*) população é atendida, sobrecarregando e onerando os (*sobrecargando y exigiendo a los*) serviços de saúde brasileiros, e criando situações (*y generando situaciones*) complexas de direitos à saúde. Com o objetivo de identificar a magnitude e o perfil dos serviços de saúde prestados aos (*a los*) estrangeiros, foi feito em (*fue realizado en*) 2007 um diagnóstico da (*de la*) situação em três municípios fronteiriços de MS com o Paraguai. Além (*Además*) de entrevistas com 24 informantes-chave, durante 30 dias foi feito um levantamento com (*un relevamiento con*) cada usuário de todas as 15 unidades públicas de saúde dos três municípios. Em caso de dúvidas (*dudas*), era feita uma pesquisa *in loco* para confirmação. Constatou-se uma diversidade de situações de atendimento de estrangeiros com predomínio dos não (*de los no*) residentes no (*en el*) país. A utilização dos serviços de saúde variou de acordo com as (*de acuerdo con las*) características da rede (*de la red*) de serviços prestado por cada município. Entre os serviços hospitalares o mais (*el más*) utilizado foi o (*fue el*) atendimento ambulatorial (*ambulatorio*). Um problema crítico identificado foi a responsabilidade do município pela vida do (*por la vida del*) paciente no (*en el*) momento em que ele (*en que él*) necessita de serviços mais complexos e não são aceitos pelos (*y no son aceptados por los*) SUS.

Resúmenes de novedades seleccionadas por el Comité de Redacción y los especialistas que integran la dirección científica de SIIC. Las fuentes de los artículos forman parte de SIIC Data Bases*, cuyo repositorio se compone por alrededor de 160 000 documentos publicados en 4 000 fuentes estratégicas**, cifras éstas en constante crecimiento.

Conceptos categóricos

Hipertensión y osteoporosis

La prevalencia de osteoporosis e hipertensión continúa en aumento, como consecuencia del envejecimiento poblacional. Se reconoce una elevada probabilidad de coexistencia de ambas afecciones [*Calcified Tissue International* 92(3):217-227].

Vasectomía

Se estima que la vasectomía representa el método anticonceptivo más utilizado después de los condones, los anticonceptivos orales femeninos y la esterilización quirúrgica de la mujer [*Journal of Urology* 188(6S):2482-2491].

Diabetes e infección urinaria

Los sujetos diabéticos con enfermedad renal crónica en estadio avanzado tienen un riesgo particularmente alto de presentar daño renal agudo, como complicación de un episodio de infección del tracto urinario. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el índice de filtrado glomerular vuelve a los valores basales, luego de curada la infección urinaria [*Journal of Diabetes and its Complications* 27(1):41-43].

Anticonceptivos orales

Los avances en la elaboración de anticonceptivos orales incluyen la reducción de las dosis de hormonas y el diseño de esquemas de ciclo extendido o de uso continuo [*Contraception* 80(6):504-511].

Antidepresivos y dolor

Hasta el momento no se cuenta con estudios suficientes sobre la utilidad de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para el tratamiento de los pacientes con dolor crónico. Además, los estudios disponibles arrojaron resultados heterogéneos. Los mecanismos vinculados con la actividad antinociceptiva de los antidepresivos no se conocen en profundidad [*International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases* 2(3):223-228].

Cimicífuga

La cimicífuga (*Actaea racemosa* o *Cimicifuga racemosa*) es una planta nativa del este de Norteamérica, que se utiliza popularmente como una alternativa al tratamiento hormonal para los síntomas menopáusicos. Los estudios clínicos demostraron que la cimicífuga es segura, sin efectos adversos graves [*Menopause* 17(2):426-440].

Leche Materna

La leche materna constituye el mejor alimento para el lactante. La Organización Mundial de la Salud considera la lactancia materna como la mejor manera de alcanzar una nutrición óptima durante al menos los primeros seis meses de vida [*Pediatrics and Neonatology* 53(3):205-209].

Control Glucémico

La hiperglucemia posprandial es un factor de riesgo independiente de complicaciones macrovasculares entre los pacientes con diabetes. De allí la importancia no sólo de controlar adecuadamente la glucemia en ayunas, sino también la posprandial, y evitar las variaciones glucémicas diurnas [*Journal of International Medical Research* 38(2):674-680].

La biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia neoadyuvante

Lancet Oncology 14(7):567-568, Jun 2013

Nueva York, EE.UU.

La biopsia del ganglio centinela como procedimiento convencional en la estadificación axilar de las pacientes con cáncer de mama sin adenopatías clínicamente palpables (estadio cN0) se fundamenta en la bibliografía científica disponible. Las mujeres con una biopsia negativa no requieren la disección axilar, dado que la tasa de recurrencia local en estos casos es menor del 1%.

No obstante, el papel de la biopsia del ganglio centinela en las pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante es motivo de debate. En el 40% de las mujeres con ganglios positivos (estadio cN+) se logra una respuesta patológica completa con ese tratamiento. Sin embargo, la mayor parte de los estudios de evaluación de la biopsia del ganglio centinela en estas pacientes, que ha sido validada por la disección axilar posterior, se caracteriza por la variabilidad en el diseño y en los resultados obtenidos.

En el reciente estudio prospectivo SENTINA participaron 1 737 mujeres que recibieron al menos 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas. Se practicó biopsia del ganglio centinela en todas las pacientes en estadio cN0, mientras que en aquellas con resultados negativos no se efectuó disección axilar (grupo A; n = 662) y en las mujeres con biopsia positiva se realizó vaciamiento axilar tras la quimioterapia neoadyuvante (grupo B; n = 360). En las mujeres en estadio cN+ se indicó tratamiento neoadyuvante; en las pacientes que respondieron a la terapia y pasaron a un estadio cN0 se efectuó biopsia del ganglio centinela y vaciamiento axilar (grupo C; n = 592), mientras que en las mujeres que persistieron en estadio cN+ se concretó la disección axilar (grupo D; n = 123). En los grupos A y B (biopsia del ganglio centinela con marcación con isótopos y eventual uso de azul de metileno, en forma previa a la quimioterapia neoadyuvante), la tasa de detección se estimó en 99.1%. En cambio, la biopsia del ganglio centinela fue menos eficaz después de la terapia de neoadyuvancia. En los grupos C y B (segunda biopsia), los índices de detección fueron de 80.1% y 60.8%, en ese orden, con tasas respectivas de falsos negativos de 14.2% y 51.6%. Sobre la base de estos resultados se postuló que la biopsia del ganglio centinela debe efectuarse en una única ocasión, en forma posterior a la quimioterapia neoadyuvante. Asimismo, se agrega que los índices de detección fueron superiores y asociados con menores tasas de resultados falsos negativos cuando se combinaron las técnicas de radiomarcación y de tinción con azul de metileno. Del mismo modo, se comprobó disminución de los índices de falsos negativos ante la exéresis de al menos 3 ganglios centinela, cuando se la comparó con la adenectomía de

un número menor de ganglios axilares. En este sentido, se destaca que se dispone de información creciente acerca de la posibilidad de evitar el vaciamiento axilar en pacientes seleccionadas con cáncer de mama y biopsia positiva del ganglio centinela. Así, de acuerdo con los resultados del estudio ACOSOG Z0011, no se reconocieron diferencias en la evolución locorregional o en la aparición de manifestaciones a distancia entre dos cohortes de mujeres con cáncer de mama en estadio T₁₋₂N₀ con ganglio centinela positivo, sometidas a vaciamiento axilar o la ausencia de este procedimiento. Se admite que aún no se ha definido si estas conclusiones pueden aplicarse a las mujeres que reciben terapia neoadyuvante.

Información adicional en www.siic.salud.com/dato/insic.php/138554

Uso de escalas de tamizaje de trastornos de la alimentación en pacientes con diabetes tipo 1

Diabetes Care 36(8):2198-2202, Ago 2013

Oslo, Noruega

La diabetes tipo 1 constituye un factor de riesgo para los trastornos de la conducta alimentaria (TCA). Se estima que la prevalencia de TCA entre los pacientes diabéticos duplica las tasas informadas en la población general. La coexistencia de diabetes tipo 1 y TCA se correlaciona con un acentuado incremento de la morbilidad y mortalidad. Asimismo, los TCA se vinculan con un deterioro del control metabólico y con la progresión de las complicaciones a largo plazo. La restricción de la insulina se asocia con una pérdida ponderal en los individuos diabéticos tipo 1 y se ha calculado que hasta el 37% de los adolescentes y adultos jóvenes con esta forma de diabetes recurren a esta estrategia para el descenso de peso. Sin embargo, la restricción de la insulina desencadena complicaciones clínicas y se asocia con un incremento de la mortalidad durante el seguimiento. En virtud de los efectos deletéreos de esta comorbilidad, se pone énfasis en la necesidad del tamizaje de los TCA en los pacientes con diabetes tipo 1, con el fin de facilitar la intervención precoz y evitar la aparición de complicaciones graves.

En el presente ensayo se describen los resultados de la aplicación de la prueba psicométrica *Diabetes Eating Problem Survey Revised* (DEPS-R) en una cohorte de 770 niños y adolescentes con diabetes tipo 1, de entre 11 y 19 años. La DEPS-R, a diferencia de otras escalas de tamizaje de los TCA, ha sido diseñada de modo específico para los individuos con diabetes tipo 1 e incluye, entre sus variables, a la restricción de la insulina con fines de reducción del peso corporal. La versión resumida consta de 16 ítems, en comparación con la formulación original de 28 dominios. Se admite que la DEPS-R no ha sido validada contra una escala reconocida para la identificación de los TCA. Por consiguiente, se completó, además, el cuestionario *Eating Attitudes Test-12* (EAT-12),

* SIIC DB clasifica y produce información en tres idiomas (español, portugués e inglés). Es la única de origen iberoamericano citada junto a Medline, Science Citation Index, Embase y otras bases de renombre internacional.

** Consulte la Lista Maestra de Revistas de SIIC en www.siic.salud.com/lmr/listamrev.php/lmr

una escala de tamizaje de los TCA, cuya versión de 12 ítems se caracteriza, también, por sus propiedades psicométricas. La información correspondiente a los datos somáticos se obtuvo a partir de la encuesta nacional *Norwegian Childhood Diabetes Registry*.

En función de los resultados logrados, la aplicación de la DEPS-R en esta cohorte de niños y jóvenes con diabetes tipo 1 presentó una apropiada validación interna (coeficiente alfa de Cronbach = 0.89) y una adecuada correlación con la escala EAT-12, en términos de validación convergente ($p < 0.01$). Asimismo, se comprobó una mayor correlación entre los puntajes de ambas escalas en las mujeres, cuando se las comparó con los hombres ($p \leq 0.001$). Igualmente, se verificaron otras correlaciones positivas de menor magnitud en relación con otras variables, como la hemoglobina glucosilada, el índice de masa corporal y la edad. Estos factores han sido identificados en modelos previos como parámetros relacionados con los TCA. Por lo tanto, se destaca la importancia del tamizaje de los TCA en los pacientes jóvenes con diabetes tipo 1, en virtud de la menor relevancia de la hemoglobina glucosilada o el índice de masa corporal como elementos indicadores de estos trastornos en este grupo de enfermos.

Sobre la base de la información obtenida en este ensayo, se postula que la DEPS-R constituye una escala apropiada para el tamizaje de la coexistencia de los TCA y la diabetes tipo 1, con el objetivo de una intervención precoz. De todos modos, se recomienda la consideración especial de las diferencias en el puntaje de la DEPS-R atribuibles a la edad, el sexo y el índice de masa corporal para la interpretación correcta de estos puntajes.

Información adicional en
www.siic.salud.com/data/insiic.php138709

Colecistectomía bajo anestesia epidural realizada durante el embarazo

Saudi Journal of Anaesthesia 6(1):73-75, Ene 2012

Puducherry, India

La pancreatitis biliar es una afección de escasa prevalencia durante el embarazo; la mayor parte de los casos se describen en el primer trimestre. La realización de la colecistectomía, en aquellos casos en que este procedimiento está indicado, se ha asociado con un mejor pronóstico materno y fetal.

En este estudio se informa el caso de una paciente de 24 años con embarazo gemelar, que consultó por astenia, fiebre y taquipnea, en asociación con vómitos y dolor abdominal de 48 horas de evolución. Al examen físico se comprobó una altura uterina correspondiente a 32 semanas de gestación, con leve dolor en el hipocondrio derecho. La frecuencia cardíaca de los fetos era de 164/minuto y 152/minuto. Se demostró leucocitosis con niveles plasmáticos elevados de amilasa y lipasa. En la ecografía se verificó engrosamiento de las paredes de la vesícula biliar, con litiasis múltiples, agrandamiento pancreático y ascitis de escasa magnitud. No se observaron alteraciones en ambos fetos.

Con diagnóstico de pancreatitis biliar se optó por la planificación de un tratamiento quirúrgico tras el control de las manifestaciones agudas de la enfermedad. Se decidió inducir la maduración pulmonar fetal con 2 dosis de betametasona y se administró isoxsuprina intramuscular. Se prefirió efectuar una colecistectomía convencional con anestesia epidural con bupivacaína a nivel torácico. Se inició una infusión de solución de Ringer lactato durante el período prequirúrgico para optimizar el volumen intravascular. El procedimiento se extendió durante 2 horas, con escasa pérdida hemática e infusión continua de isoxsuprina en la etapa posquirúrgica. Se requirieron 3 dosis intraquirúrgicas de efedrina, sin alteraciones deletéreas de la frecuencia cardíaca materna. Asimismo, se controló durante el procedimiento la frecuencia cardíaca de ambos fetos mediante transducción transabdominal y transpelviana. No se requirió analgésica de rescate en el período posterior a la cirugía y, de acuerdo con los resultados de la ecografía, no se demostraron complicaciones fetales. La paciente fue dada de alta sin complicaciones, con ulterior parto vaginal de ambos hijos a término.

Las enfermedades de la vía biliar constituyen la segunda causa de cirugía no obstétrica durante el embarazo después de la apendicitis. Si bien cerca del 75% de las pacientes mejora con tratamiento no quirúrgico, se indica la resolución por cirugía en caso de persistencia de las manifestaciones clínicas o de complicaciones, como la pancreatitis biliar aguda. El retraso en la intervención quirúrgica durante el embarazo se ha vinculado con mayor morbilidad, tanto a corto como a largo plazo. Aunque la laparoscopia es el recurso de elección para la resolución de la colelitiasis sintomática en las embarazadas, no se dispone de ensayos prospectivos a largo plazo. Asimismo, ante los informes previos de una mayor tasa de pérdidas fetales asociadas con la utilización de laparoscopia, se prefirió la colecistectomía convencional. Se agrega que la anestesia regional se consideró de elección, con el fin de minimizar la exposición fetal, el riesgo de pérdida hemática y la incidencia de complicaciones tromboembólicas.

Finalmente, aunque se indicó isoxsuprina durante la cirugía y en el período posquirúrgico, los investigadores admiten que el uso de tocolíticos con fines preventivos es motivo de debate y podría optarse por beta₂ agonistas adrenérgicos de mayor selectividad, como terbutalina o ritodrina.

Información adicional en
www.siic.salud.com/data/insiic.php138179

Comparación entre el reemplazo y la reparación valvular en pacientes con insuficiencia mitral de origen isquémico

New England Journal of Medicine 370(1):23-32, Ene 2014

Nueva York, EE.UU.

La insuficiencia mitral funcional de causa isquémica es una consecuencia del remodelado del ventrículo izquierdo posterior a un infarto de miocardio. Entre otras modificaciones, se verifica agrandamiento de la cavidad ventricular y del anillo mitral, migración de los músculos papilares, tracción de las valvas y reducción


de la fuerza de cierre valvular. Estas anomalías originan insuficiencia mitral que puede fluctuar en forma dinámica en función del volumen, la poscarga, el ritmo cardíaco y la presencia de isquemia residual. Por lo tanto, las válvulas conservan su estructura y la enfermedad es un corolario del compromiso del miocardio; de este modo, la terapia de la insuficiencia mitral funcional de causa isquémica difiere de la indicada en pacientes con insuficiencia mitral primaria de origen degenerativo. Aunque en las normativas vigentes se propone la resolución quirúrgica de las formas graves asociadas con síntomas pese al tratamiento médico optimizado, no se dispone de información concluyente para definir la superioridad de la reparación o el reemplazo valvular como estrategia de primera línea. Mientras que en estudios clínicos se ha informado que la reparación se correlaciona con menor mortalidad perioperatoria, el reemplazo valvular se asocia con menor riesgo de recurrencia a largo plazo.

En el presente ensayo se describen los resultados de un protocolo en el cual participaron 251 sujetos con insuficiencia mitral grave de causa isquémica, definida a partir de la identificación de un orificio valvular efectivo de al menos 0.4 cm². Los pacientes fueron divididos de modo aleatorio para ser tratados ya sea mediante reparación valvular ($n = 126$) o bien por medio de cirugía de reemplazo con preservación de las cuerdas ($n = 125$). Todos los enfermos recibieron además tratamiento farmacológico de acuerdo con las recomendaciones vigentes, así como terapia de resincronización cardíaca. Se definió como criterio principal de valoración a la magnitud de la reversión del remodelado del ventrículo izquierdo, establecida a partir de la medición del índice del volumen de fin de sístole (I-VFS) de esa cavidad por medio de ecocardiografía transtorácica a los 12 meses del procedimiento. Los criterios secundarios incluyeron la mortalidad, los eventos adversos graves, la recurrencia de la insuficiencia mitral, la calidad de vida, la necesidad de reinternación y una valoración combinada de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares graves.

De acuerdo con los datos reunidos, el promedio del I-VFS del ventrículo izquierdo después de un año del procedimiento terapéutico fue de 54.6 ± 25.0 ml/m² para el grupo de reparación quirúrgica y de 60.7 ± 31.5 ml/m² en el grupo de reemplazo valvular (variaciones de -6.6 y -6.8 ml/m² con respecto al valor inicial, en el mismo orden). No se advirtieron diferencias entre ambas estrategias tras el ajuste estadístico por la tasa de mortalidad (14.3% y 17.6%, respectivamente). Asimismo, la tasa de recurrencia de la insuficiencia mitral después de 12 semanas fue significativamente mayor en el grupo de reparación valvular (32.6%), en comparación con lo informado en los pacientes sometidos al reemplazo (2.3%). La calidad de vida, la clase funcional y el criterio combinado de valoración de eventos vasculares fueron similares en ambos grupos.

Se advierte que la predilección descrita en los últimos años por la realización de una reparación valvular, en comparación con el reemplazo mitral, no se ha fundamentado de manera científica contundente. No obstante, en el presente estudio no fue posible identificar diferencias estadísticamente significativas entre ambos procedimientos, en relación con el remodelado ventricular izquierdo y la tasa de eventos car-

diovasculares o cerebrovasculares graves después de 12 meses. El reemplazo valvular se asocia con una corrección más prolongada de la insuficiencia mitral, lo que podría vincularse con importantes repercusiones a largo plazo. De todos modos, se destaca que este potencial beneficio debe evaluarse en forma simultánea con las eventuales consecuencias adversas de la presencia de una válvula protésica. Deben efectuarse futuros estudios con períodos más prolongados de seguimiento para el reconocimiento de factores predictivos de recurrencia de la afección, con el fin de asegurar una mejor selección de los pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/139918

Vacunación contra rotavirus y riesgo de invaginación intestinal en lactantes

New England Journal of Medicine, Ene 2014

Atlanta, EE.UU.

La primera vacuna contra rotavirus elaborada en 1999 fue retirada de la comercialización como consecuencia de un incremento en el riesgo de invaginación intestinal. En la actualidad se dispone de dos nuevas formulaciones, incluidas una vacuna pentavalente y una fórmula monovalente, en cuyos estudios previos a la comercialización no se demostró un mayor riesgo de esta complicación gastrointestinal. Si bien en los primeros contenidos de la base de datos *Vaccine Safety Datalink* no se ha informado mayor probabilidad de invaginación intestinal en forma posterior a la comercialización para la vacuna pentavalente, se admite que los datos correspondientes a la vacuna monovalente eran escasos al momento de la elaboración de esos estudios de seguridad.

En el presente análisis se evaluaron los datos incluidos en la *Vaccine Safety Datalink* para pacientes pediátricos de entre 4 y 34 meses de edad. Se obtuvo información a partir de las historias clínicas y las eventuales consultas por probable invaginación intestinal dentro de los primeros siete días posteriores a la aplicación de la vacuna monovalente contra rotavirus para el período comprendido entre abril de 2008 y marzo de 2013. Se aplicaron métodos de análisis secuencial con estratificación en función de la edad, el sexo, la semana de vacunación, la cantidad de dosis y la aplicación de otras vacunas en el mismo día. Se comparó la incidencia de invaginación intestinal en comparación con datos históricos, mientras que se restringió la comparación entre las vacunas monovalente y pentavalente al lapso en el cual ambas formulaciones se encontraban disponibles.

Durante el período de evaluación se confirmaron en la *Vaccine Safety Datalink* un total de 207 955 dosis administradas de la vacuna monovalente, con 115 908 primeras aplicaciones y 92 047 segundas dosis. Se comprobaron 6 casos de invaginación intestinal durante la primera semana posterior a la indicación de la vacuna; cuatro de estos eventos se detectaron en lactantes de sexo femenino. Asimismo, cuatro episodios de invaginación intestinal correspondían a niños que habían recibido una segunda dosis de esta vacuna. Se hace énfasis que los seis episodios

confirmados de esta complicación equivalían a una incidencia significativamente superior a los 0.72 casos esperables en función de los datos históricos para la vacunación en general y para los 0.49 eventos esperados para la segunda dosis. En cambio, se reconoció el uso de 1 301 810 dosis de la vacuna pentavalente durante el período de observación, con 8 casos de invaginación intestinal para un número esperado de 7.11 episodios. Por consiguiente, el riesgo relativo de esta complicación dentro de los primeros 7 días de aplicación de la vacuna monovalente contra rotavirus se estimó en 9.4 (intervalo de confianza del 95%: 1.4 a 103.8), en comparación con la formulación pentavalente. En general, la probabilidad de invaginación intestinal atribuible a la aplicación de dos dosis de vacuna monovalente se estimó en 5.3 por cada 100 000 lactantes.

Se advierte que el incremento de la incidencia de invaginación intestinal podría atribuirse a factores aleatorios, dado el reducido número absoluto de casos y la amplitud del intervalo de confianza. En este sentido, se reconoce la relevancia de la vigilancia continua para confirmar estos resultados. No obstante, se destaca que, a pesar del mayor riesgo de esta complicación en los niños que recibieron la vacuna monovalente, los beneficios de esta estrategia de vacunación son destacados, en términos de la menor incidencia de la enfermedad y de los casos con necesidad de hospitalización. Por lo tanto, las ventajas de la vacunación contra rotavirus en los lactantes superan al probable riesgo de invaginación intestinal en estos pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/139995

Clínica, diagnóstico y tratamiento de la esofagitis eosinofílica

Journal of the American Academy of Physician Assistants (JAAPA) 26(5):54-57, May 2013

Shreveport, EE.UU.

La esofagitis eosinofílica (EoE) se caracteriza por inflamación y presencia de eosinófilos en la pared del esófago, que inducen disfunción esofágica. Los síntomas varían desde pirosis o dolor torácico mal definido hasta disfagia o impactación aguda. El diagnóstico se establece ante el reconocimiento de eosinofilia tisular esofágica en las biopsias obtenidas mediante endoscopia. No obstante, otras afecciones pueden asociarse con la presencia de eosinófilos en el esófago; entre esos procesos, sobresale la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la cual se vincula con síntomas semejantes a los descritos en la EoE.

Aunque se desconoce la prevalencia de la EoE, se admite una incidencia creciente. La enfermedad se manifiesta en niños y adultos, con mayor predominio en el sexo masculino y en sujetos de raza blanca de entre 20 y 30 años. Si bien la EoE no se considera una enfermedad alérgica clásica, alrededor del 70% de los pacientes señalan antecedentes de atopía o alergia ambiental o alimentaria. No se ha definido con certeza la patogenia de la EoE; se describe tendencia familiar, así como la probable participación de la contaminación atmosférica, aeroalérgenos y variables estacionales. En individuos genéticamente predispuestos, la eosinofilia po-

dría representar una respuesta inmunitaria ante la exposición a antígenos presentes en los alimentos o el medio ambiente. La inflamación crónica desencadenaría remodelado del esófago, con posterior reducción del recuento de eosinófilos, fibrosis y formación de estenosis.

Los elementos de mayor importancia para el diagnóstico de la EoE son la disfunción esofágica, el reconocimiento de un infiltrado inflamatorio con alto contenido en eosinófilos y la exclusión de otros diagnósticos diferenciales, con especial énfasis en la ERGE y en la eosinofilia esofágica con buena respuesta a los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Los síntomas más frecuentes en adultos son la disfagia, la pirosis refractaria y la impactación de alimentos; en niños, las manifestaciones son inespecíficas y predominan las dificultades para la alimentación, los vómitos y el dolor abdominal. En el examen físico de los pacientes adultos con EoE no se informan hallazgos característicos o específicos. El único método para el diagnóstico es la endoscopia con biopsias esofágicas. La macroscopia del esófago puede resultar sugestiva de EoE, ante la visualización de anillos circulares, estrecheces proximales o surcos lineales. Se propone la obtención de biopsias tanto del esófago distal como de los segmentos medio y proximal, en los cuales no suele reconocerse eosinofilia en los individuos con ERGE.

Se requiere un mínimo de 15 eosinófilos por campo de gran aumento para el diagnóstico de EoE. Esta afección se diferencia de la ERGE por la eosinofilia más acentuada, el compromiso del esófago proximal o medio y la falta de respuesta a los IBP. Tras el reconocimiento de eosinofilia en el esófago distal, se propone una prueba terapéutica con estos fármacos para descartar ERGE o eosinofilia esofágica con buena respuesta a los IBP, con ulterior endoscopia de control para verificar la resolución o bien la persistencia de la eosinofilia. Se acota que no se dispone de pruebas de laboratorio para el diagnóstico de certeza de la EoE, si bien pueden describirse eosinofilia periférica o incremento de la inmunoglobulina E sérica.

La terapia de la EoE comprende las modificaciones de la dieta, en especial en niños, para evitar alimentos alergénicos. La *Food and Drug Administration* no ha aprobado fármacos para el enfoque de la EoE, aunque los corticoides locales parecen eficaces y bien tolerados tanto en adultos como en niños. Las formulaciones más estudiadas incluyen la fluticasona administrada con inhalador y la suspensión viscosa de budesonide. No se ha establecido la duración óptima de la terapia y los síntomas recurren con la suspensión de la medicación. Las reacciones adversas más frecuentes comprenden la esofagitis viral y fúngica, así como potenciales efectos sistémicos. Aunque los corticoides por vía oral constituyen una alternativa más eficaz, se vinculan con un inadecuado perfil de seguridad. Asimismo, los IBP no se recomiendan como tratamiento de la EoE, si bien son útiles para la terapia de ERGE o eosinofilia esofágica con buena respuesta a los IBP.

El pronóstico a largo plazo no ha sido definido, en función de la escasa cantidad de información disponible. Se verifican síntomas crónicos o bien episódicos, con posibilidad de progresión a la fibrosis. De todos modos, no se ha relacionado a la EoE con un mayor riesgo de carcinoma esofágico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/139639

Remita su carta a expertos.siic@siicsalud.com. El estilo de redacción puede consultarse en www.siicsalud.com/instrucciones_sic_web.html

Hipotensión ortostática

Sr. Editor:

La hipotensión ortostática es una afección frecuente, muchas veces subdiagnosticada, prevalente en la población adulta y que conlleva un aumento de la morbimortalidad de causa cardiovascular. El artículo *Prevalencia de Hipotensión Ortostática en Adultos Mayores en México*¹ analiza qué antecedentes de los pacientes pueden actuar como factores desencadenantes en la población mexicana; los resultados obtenidos son similares a los de investigaciones realizadas en otras poblaciones. Considero que una de las fortalezas del estudio es que se haya abordado un tema del que no había datos en México, así como la cantidad de variables analizadas como posibles factores desencadenantes, incluida la diferenciación de cada familia de fármacos. Como limitación, se puede mencionar que los valores de p de los diferentes datos analizados no son estadísticamente significativos; esto puede deberse a un sesgo por tener una muestra poblacional pequeña, lo que haría dificultoso poder generalizar los resultados a toda la población. De todas formas, si son clínicamente relevantes, por lo que invito a mis colegas a profundizar en esta afección, poco estudiada en nuestros días.

María Agustina Miragaya
Residente, Servicio de Cardiología,
Instituto Médico Río Cuarto
Río Cuarto, Argentina

¹www.siicsalud.com/dato/arsiiic.php/125148

Resonancia magnética nuclear con angiogénesis y espectroscopia

Sr. Editor:

En el artículo original *Resonancia Magnética Nuclear con Angiogénesis y Espectroscopia frente a Biopsia en el Estudio Previo a la Prostatectomía Radical*¹ se plantea la mejora del rendimiento de la resonancia magnética nuclear pélvica en cuanto a la localización, el grado biológico y la estadificación local del cáncer de próstata. En su combinación con espectroscopia y angiogénesis no ha demostrado brindar información estadísticamente significativa superior a la que aporta la biopsia y los nomogramas para diagnóstico, estadificación y pronóstico del cáncer de próstata confinado a órgano.

Al evaluar el rendimiento de estos métodos imagenológicos, se objetiva claramente que no pueden ser recomendados rutinariamente; sin embargo, los datos que aportan podrían ser tenidos en cuenta a la hora de decidir si es oportuno o no el tratamiento adyuvante luego de la prostatectomía radical.

Cecilia Inés Molina
Residente de Radioterapia Oncológica
Centro Médico Deán Funes
Córdoba, Argentina

¹ Salud i Ciencia 20(1):27-30, Ago 2013.

Diabetes y depresión

Sr. Editor:

He leído con mucho interés el artículo *Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor de Diabetes*¹. Existe una alta prevalencia de pacientes con diabetes y depresión como comorbilidad. La coincidencia de estos cuadros modifica, en muchos casos, la evolución y el tratamiento de estos enfermos. Por lo tanto, resulta de suma importancia realizar una exhaustiva evaluación del paciente que incluya una anamnesis completa, el examen físico y los estudios de laboratorio necesarios. Asimismo, hay que considerar los antecedentes familiares y personales del sujeto al momento de diagnosticar y tratar. En muchos casos resulta dificultoso discriminar si uno de estos cuadros desencadenó el otro, o cuál ocurrió primero.

Al tratar al paciente, es importante el trabajo interdisciplinario para lograr evaluar al individuo como un todo, cubriendo cada especialista su área de experiencia. Así, se trabaja en equipo por un bien común: el bienestar del paciente. Es aconsejable considerar también la necesidad de psicoterapia y, en caso de tener que indicar psicofármacos, utilizar los que se asocian con menos complicaciones metabólicas.

Bárbara Meijide Castro
Concurrente de 5° año de Psiquiatría
Hospital Borda
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

¹ www.siicsalud.com/dato/arsiiic.php/124348

Jornada sobre Medicina tropical y enfermedades emergentes: enfoques para la región Ciclo Integración Científica de América Latina de los programas ACiSE

Sr. Director del Programa ACiSE:

Como Licenciada en Nutrición mi enfoque se centra en el campo alimentario, y dicha Jornada me ha permitido una vez más corroborar que, debido a la pobreza, mayor es el índice de mortalidad y desnutrición y mayor el riesgo de muerte por enfermedades infecciosas. Además, la región tropical se destaca por su biodiversidad, sus vastos territorios y la abundancia de las tierras, entre otros factores positivos, fuente de belleza y riqueza. Lamentablemente, las cuestiones políticas/organizacionales que llevan ya 200 años determinan la situación actual, en la que "matar el hambre" sigue siendo una utopía. He tenido la posibilidad de vivir los últimos dos años en Europa y dicha experiencia me permite estar de acuerdo con una de las teorías causales presentadas por el Dr. Nery Costa, en cuanto a que la pobreza del Trópico podría deberse a su historia, puesto que hemos sido colonias y somos hoy el resultado de dicho proceso. A esto se suman las complicaciones de dependencia de las grandes

naciones y los trastornos político-sociales actuales. Agregó como opinión personal que Europa nos lleva años de civilización, y que cuando sus pobladores ya eran civilizaciones colonizadoras en busca de territorios, nosotros aún no contabilizábamos historia como sociedad siquiera.

Mi experiencia me permite destacar que Argentina goza de profesionales de la salud que nada tienen que envidiar a los del viejo continente. Una vez más quedó corroborado en dicha Jornada que hay profesionales que no trabajan para vivir, sino que viven por y para trabajar. Me siento orgullosa de mi país, de los profesionales y de SIIC que permitió una vez más la integración, sin exclusión, de trabajadores de Argentina y Brasil, logrando una experiencia muy enriquecedora.

Valeria Cerquetti
Clínica San Cayetano
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Sr. Director del Programa ACiSE:

Deseo agradecer la invitación a la disertación sobre medicina tropical y a la vez felicitarlos por la elección de un tema tan importante como son las enfermedades emergentes y reemergentes, y los nuevos conceptos en la forma de definiciones y estudios para su abordaje. Estos temas fueron expuestos de manera excelente por el Dr. Nery Costa.

Norberto Landini
Región Sanitaria Sexta - Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, Argentina

Pancreatitis secundaria

Sr. Editor:

La pancreatitis posterior a una colangiografía retrógrada endoscópica es una de las complicaciones más frecuentes y temidas del procedimiento.

Si bien se han propuesto distintas opciones terapéuticas y preventivas de esta complicación, hasta el momento no hay consenso acerca de cuál es la más recomendable.

Sobre la base de los resultados del metanálisis *Revisión Sistemática con Metanálisis en Red: Profilaxis Farmacológica contra la Pancreatitis Posterior a una Colangiografía Retrógrada Endoscópica*¹ se puede concluir que las alternativas terapéuticas más recomendables serían el uso de adrenalina en forma tópica durante el procedimiento y la indicación de AINE por vía rectal.

Se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y concluir sobre la conveniencia de la utilización de estas dos opciones en forma aislada o conjunta.

Graciela Salis
Gastroenteróloga
Directora científica de Temas Maestros, serie Gastroenterología

¹ Temas Maestros, Gastroenterología 1(1):10-2, Feb 2014.

Sistema SIIC de Edición Asistida (SSEA)

La Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) creó y desarrolló el Sistema SIIC de Edición Asistida (SSEA) con el objetivo de facilitar la publicación de artículos científicos en colecciones periódicas de calidad. La utilización del SSEA es únicamente autorizada a los autores que presentan artículos para su evaluación y posterior publicación. Estos autores acceden a SSEA mediante la dirección de correo electrónico del autor, el número de de ICE provisto en la carta de invitación y una clave de ingreso creada por el autor la primera vez que accede.

Solicitud de presentación

Los autores interesados en presentar un artículo para su evaluación y posterior edición en las publicaciones de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) deberán acceder a

www.siic.com/presentacionpreliminar.php donde completarán un formulario llamado **Presentación Preliminar**.

Inmediatamente luego de completar y enviar el formulario recibirán una **Carta de Invitación**.

Procesos de la edición**Proceso 1 – Aceptación de la invitación**

El autor acepta la invitación para presentar un artículo sobre el tema de su interés. Este proceso de una sola etapa solicita unos pocos datos profesionales y otros relacionados con el artículo que el autor se compromete concluir en una fecha determinada.

Estos datos permitirán difundir anticipadamente el trabajo y su probable fecha de publicación. Se le aclara al autor que ello ocurrirá al obtener su aprobación.

Proceso 2- Remisión del artículo

Los autores remitirán sus artículos en línea en www.siic.info/ssea

Proceso de Remisión Usted ha ingresado al **Proceso de Remisión** de su artículo.

Importante: Usted puede completar este formulario en una vez o guardarlo y completarlo en etapas durante 7 días contados desde la fecha en que concluyó la Etapa 1. En ese lapso puede corregir los campos que considere necesario.

Recomendamos **Guardar** la información de cada paso para evitar reescribirla en caso de interrupciones involuntarias o previstas.

Si desea realizar consultas o solicitar ayuda hágalo mediante Mensajes a SIIC (www.siic.com/main/sugerencia.php).

Etapa 1 – Identificación

1A. Al entrar al sistema por primera vez escribirá su Nombre de Usuario (dirección de correo electrónico del autor) y su Número de Referencia ICE que figura en la invitación recibida como columnista experto. Luego pulse el botón **"Acceso a SSEA"**. Si no posee un Número de Referencia ICE, contáctese con Mensajes a SIIC.

La siguiente pantalla contiene la Introducción al Sistema SSEA y sus pasos. Léala atentamente. Luego pulse **"Ingresar"** Escriba sus datos y siga las sencillas indicaciones del sistema y de estas Instrucciones.

1B. El autor designará a la persona que asumirá el seguimiento del proceso. Esta persona, Responsable del Proceso

(RP), garantizará la comunicación con SIIC y viceversa, centralizará el vínculo con los eventuales coautores y facilitará la fluidez del vínculo con los supervisores que iniciarán su labor al concluirse la Remisión del Artículo. Durante los procesos Remisión del Artículo y Evaluación del Artículo, el/la RP se relacionará con el Coordinador Editorial de SIIC y con los supervisores que correspondan según el tema en análisis: normas de edición, científico, inglés biomédico, estilo literario, imágenes, informática y referatos externos. Aconsejamos mantener el/la RP mientras el artículo se encuentre en evaluación.

La tarea editorial culmina con la publicación del artículo aprobado o cuando se notifica al autor su desaprobación.

Etapa 2 – De los autores**2.A. Datos Personales****Autor/es**

Incluya los datos completos del autor principal (nombre completo, dirección postal y electrónica, título académico, la función y el lugar donde se desempeña profesionalmente, etc.).

Breve CV

Redacte un breve CV de alrededor de 100 palabras donde conste su nombre, título académico, posición actual, especialidad y los temas de investigación que le interesan.

2.B. Complementos**Fotografía personal**

Agrege su fotografía personal digitalizada en por lo menos 300 dpi ("dots per inch") en archivo JPG o TIFF.

Comuníquenos si le interesaría participar como revisor externo.

2.C. Coautores

De contar con coautores, por favor, incluya también los datos completos respectivos. Pueden incluirse hasta diez autores.

2.D. Artículos Editados**Artículos registrados en SIIC**

Si ya es Columnista Experto de SIIC nuestra base de datos registra artículos suyos editados anteriormente en SIIC o en otras publicaciones. Si precisa corregir alguna cita puede hacerlo en ella.

Otros artículos de su autoría

Registre aquí y en los subsiguientes sectores de *Artículos editados* las citas de cada uno de los trabajos del autor principal que mejor expresen su especialización. Puede indicar hasta 10 artículos editados. Recomendamos que sean lo más recientes posible.

Esta información, como la recogida en otras partes de SSEA, contribuirá a que el lector profundice el conocimiento del autor principal. Los trabajos editados en las

colecciones virtuales de SIIC enlazan a las páginas de sus respectivos autores, elaboradas sin cargo alguno para ellos por el Departamento editorial de la institución.

2.E. Carta de presentación

Podrá presentar el artículo mediante una carta amena, escrita en tono coloquial, en la que tendrá la posibilidad de sintetizar las principales conclusiones del estudio y describir brevemente situaciones especiales acontecidas durante la investigación.

Si el autor lo desea, incluirá el nombre de los coautores y los reconocimientos que considere adecuados. Por favor, dirígala a **Director Editorial de SIIC**.

Etapa 3 - Del artículo**Tipos de Artículos**

El autor elegirá el formato apropiado para el contenido que intenta difundir. Los artículos de publicaciones científicas se distribuyen en los siguientes tipos principales (**Artículos originales, artículos de revisión y metanálisis, informes de opinión**, artículos descriptivos [casos clínicos, estudios observacionales, informes breves, comunicaciones especiales, etc.], artículos de consenso y normas clínicas prácticas, correspondencia, reseñas de libros o de artículos publicados en otras fuentes).

En estas Instrucciones consideramos los dos primeros.

Artículo Original

Los artículos que describen los resultados de investigaciones originales, por ejemplo estudios aleatorizados y controlados, estudios de casos y controles, estudios observacionales, series de casos (clínico o preclínico [*in vitro*, *in vivo*, *ex vivo*, *in silico*]), deben constar de Resumen, Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Conclusiones. La Introducción es una breve referencia a las generalidades del tema por abordar y a su importancia. La última frase de la Introducción debe estar referida a lo que los autores van a presentar o describir.

Materiales y Métodos describirá la muestra (que será de tamaño variable), el origen de los datos analizados, si es retrospectivo o prospectivo, los métodos estadísticos utilizados y la consideración de la significación estadística, en caso que corresponda.

...

Instrucciones completas en:

www.siic.info/ssea/instrucciones_sic_web.php

Ante cualquier inquietud, comuníquese por medio de Mensajes a SIIC: www.siic.com/main/sugerencia.php, al teléfono 0054-11-4342-4901 o por Fax: 0054-11-4331-3305. (Versión SSEA, n0613)

SOCIEDAD IBEROAMERICANA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA (SIIC)

Instruções para os autores

Pedido de apresentação

Os autores interessados em apresentar um artigo para avaliação e posterior edição nas publicações da Sociedade Iberoamericana de Informação Científica (SIIC) deverão acessar www.siic.com/presentacionpreliminar.php onde preencherão um formulário chamado **Apresentação Preliminar**.

Inmediatamente após o preenchimento e envio do formulário receberão uma **Carta-Convite**.

Processos da edição**Processo 1 - Aceitação do convite**

O autor aceita o convite para apresentar um artigo sobre o tema de seu interesse. Este processo de uma só etapa pede alguns poucos dados profissionais e outros relacionados ao artigo que o autor se compromete a concluir em uma determinada data.

Estes dados irão difundir antecipadamente o trabalho e a provável data de sua publicação. Esclarece-se ao autor que isso acontece quando obtiver a aprovação.

Processo 2- Envio do artigo

Os autores enviarão seus artigos on line em www.siic.info/ssea

Processo de Envio

Você entrou no **Processo de Envio** de seu artigo.

Importante: Você pode preencher o formulário de uma vez ou salvá-lo e concluí-lo em etapas ao longo de 7 dias a partir da data de conclusão da Fase 1. Nesse lapso de tempo pode editar os campos conforme necessário.

Recomendamos **Salvar** a informação a cada passo para evitar ter que reescrever no caso de interrupções involuntárias ou previstas.

Se você tiver dúvidas ou quiser pedir ajuda faça-o por meio de Mensajes a SIIC (www.siic.com/main/sugerencia.php).

Etapa 1 - Identificação

1A. Ao entrar no sistema por primeira vez escreva o seu Nome de Usuário (e-mail do autor) e o número de referência ICE que está no convite recebido como colunista especialista. Em seguida, pressione o botão **"Acceso a SSEA"**. Se não possuir um Número de Referência ICE, entre em contato com Mensajes a SIIC.

A próxima tela contém a Introdução ao Sistema SSEA e seus passos. Leia atentamente. Em seguida, pressione "Entrada". Introduza os seus dados e siga as indicações simples do sistema e das Instruções.

...

Instruções completas na:

www.siic.com/instruccoes_sic_web.htm

Caso surja qualquer dúvida, comunique-se com expertos.sic@siic.com, ou por telefone 0054-11-4342-4901; Fax: 0054-11-4331-3305

(Versão SSEA, n0613).

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Guidelines for authors

Presentation requirement

Those authors who wish to submit an article for evaluation and publication in the Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) should access www.siic.com/presentacionpreliminar.php and fill in the form called **Preliminary Presentation**.

Immediately after completing and sending the form, you will receive an **Invitation Letter**

Editing Processes**Process 1 - Invitation Acceptance**

The author accepts the invitation to write an article about a subject of his/her interest. This one-stage process requires certain professional details and others related to the articles that the author pledges to provide by a stipulated date.

These details will allow the paper to be disseminated in advance with its probable date of publication, while ensuring the reader that that will only occur upon obtaining approval.

Process 2 - Submission of the Article

Authors will submit their articles on line at www.siic.info/ssea

Submission Process

You have accessed the **Submission Process** for your article

Important:

You can complete this form at a time or you can save it and complete it at different moments over 7 days. This period starts when the author finishes Stage 1. During this period you can make those corrections you consider necessary.

We recommend that you Save the information at each stage to avoid having to enter it again in case of involuntary interruptions.

If you wish to ask for help or you have any questions, please write to Mensajes a SIIC (www.siic.com/main/sugerencia.php).

Stage 1 – Identification

1A. When you first access the System you will write your User Name (email address of the author) and your Reference ICE Number that appears in the invitation received as expert columnist. Then, please click the button **"Access to SSEA"**. If you do not have a Reference ICE Number, contact Mensajes a SIIC

The next page contains the Introduction to the SSEA System and its stages. Read it carefully. Then click **"Enter"**. Write your personal data and follow the easy instructions given by the system and these Guidelines

....

Complete guidelines in:

www.siic.com/guidelines_sic_web.htm

For further information or inquiries, please contact expertos.sic@siic.com or call to telephone number (0054 11) 4342-4901; Fax: (0054 11) 4331-3305.

(SSEA version, n613).

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Amor y medicina, por el lápiz de Oski

De Ars Amandi, por Oski, Editorial Lumen, Barcelona 1976. Recopilación e ilustraciones de Oski.

Oscar Conti es el nombre de un humorista gráfico de delicioso trazo nacido en la Argentina y admirado en el mundo entero bajo el seudónimo de Oski. Rebuscador de viejos códices, de libros sepultados bajo el paso del tiempo en ignotos anaqueles, fue en sus últimos años el voluntario ilustrador de algunos de los más insólitos textos que los hombres hayan estampado sobre el papel alguna vez.

Consejos médicos y recetas útiles

Sobre el momento apropiado

de Coitu Liber, de Constantino del Africano, muerto hacia 1806.

El momento apropiado es cuando el cuerpo no está excesivamente lleno de comida, ni vacío, ni caliente, ni frío, ni seco, ni húmedo, sino templado. Pero si no se encuentra en esta última condición, es mejor que esté caliente más bien que frío, mejor que esté sacio más bien que en ayunas, mejor que esté húmedo más bien que seco, y mejor antes del sueño que después del sueño, porque el sueño posterior da alivio a la fatiga.

...Por lo tanto, en líneas generales, es mejor ejercitarlo según las reglas que hemos dicho; y si alguno lo cumple a mitad de la noche hace mal, porque la comida no está completamente cocida. Así también hace mal quien lo cumple a la mañana, antes de comer, porque una consecuencia necesaria del coito es la debilidad y, por lo tanto, no es oportuno ir al trabajo inmediatamente después...



Para quitar la potencia a un hombre

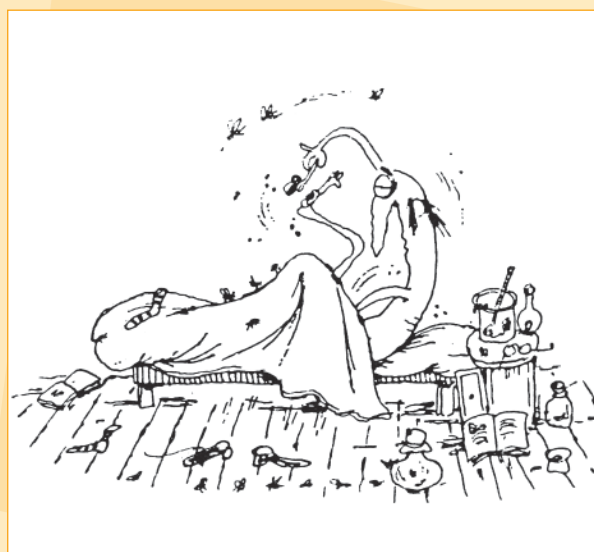
Libro supremo de todas las Magias o Los poderes ocultos al alcance de todos.
México: Edición sin fecha.



Toma una luciérnaga de estío; aplástala en la mano y... refriégala sobre la nuca de aquel a quien quieres volver impotente (poniendo en esta tarea todos tus cinco sentidos, como vulgarmente se dice).

Ungüento de hormiga

De Coitu Liber.



Toma hormigas negras aladas y ponlas vivas en una ampolla; viérteles encima aceite de saúco y exponlas al sol por algunos días. Después fíltralo y úntate los testículos y planta de los pies con el unguento.