

## Expertos Invitados

### ACTUALIZACION SOBRE LA LIPOMATOSIS SIMETRICA MULTIPLE



Columnista Experta de SIIC  
**Dra. Tanja Bergmann**

Head of Division of Endocrinology and Metabolism, Erlangen, Alemania

#### Introducción

La lipomatosis simétrica múltiple (LSM) es un tipo poco frecuente de obesidad. Ingresa en los anales de la medicina moderna en 1846, cuando Benjamin Brodie describió por primera vez los aspectos típicos de la enfermedad.<sup>1</sup> Pero en la historia antigua se pueden encontrar ejemplos de lipomatosis simétrica. La imagen de la "reina de Punt", en la tumba de la reina Hatshepsut, en Deir el-Bahari, Egipto (1450 a.C.), es considerada por algunos autores como uno de los primeros ejemplos documentados de esta entidad.<sup>2</sup> Al informe de Brodie le siguió un número importante de informes de casos.

En la literatura pueden encontrarse varios sinónimos confusos. Por ejemplo, síndrome de Launois-Bensaude, enfermedad de Brodie tipo II, enfermedad de Madelung, cuello grueso de Madelung, lipoma difuso cervical, lipoma anular del cuello, adenolipomatosis simétrica, enfermedad de Buschke tipo II, lipomatosis simple indolora, lipomatosis benigna simétrica o lipomatosis simétrica difusa. En los últimos años, el término lipomatosis simétrica múltiple fue aceptado por la mayoría de los autores.

Desde 1846 hasta la fecha se publicaron más de 400 casos.<sup>3-5</sup> Aún sabemos poco acerca de la frecuencia de la enfermedad. Algunos autores consideran que es un trastorno de muy baja frecuencia<sup>6</sup> pero probablemente su incidencia real está subestimada. Podría haber un número mayor de casos mal diagnosticados, como la obesidad inducida por la sobrenutrición. Enzi calculó una incidencia de 4:100 000 en la población masculina italiana.<sup>7</sup> Informes de casos recientes indican que la enfermedad no sólo se observa en los países de Europa occidental y de Norteamérica, sino que puede presentarse en todo el mundo y en todas las razas. Por ejemplo, hay informes de casos en Rusia, China, Corea y Japón,<sup>8-13</sup> un estadounidense de raza negra,<sup>14</sup> un indio<sup>15</sup> y un individuo con 25% de ascendencia maorí.<sup>16</sup>

La mayoría de los casos de LSM muestran un patrón de incidencia esporádica,<sup>17</sup> muy asociada con el abuso de alcohol, pasado o actual. Pero hasta la fecha también se informó un número de casos familiares que sugieren una forma hereditaria de la enfermedad. En casi todos estos casos se propusieron mecanismos autonómicos recesivos.<sup>18,19</sup> No obstante, se describió sólo un caso de LSM heredada por vía materna, el cual se caracteriza por una herencia mediada por el ADN mitocondrial. Este caso demuestra que existe una asociación con una mutación puntiforme del ADN mitocondrial en la posición 8344. Este es un defecto conocido por asociarse frecuentemente con la enfermedad mitocondrial denominada síndrome MERRF (epilepsia mioclónica asociada con fibras rojas rasgadas [*myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers*]).<sup>20</sup> Todavía se desconoce la posible predisposición genética de los casos esporádicos de LSM.<sup>21</sup>

Otra forma esporádica de lipomatosis similar a la LSM se observa en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tratados con la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA).

La lipomatosis simétrica múltiple es una enfermedad de la madurez. La edad promedio de inicio es de  $41.8 \pm 11.4$  años con un intervalo de 22 a 74 años.<sup>22</sup> El comienzo temprano es poco frecuente y se observa en los casos familiares de LSM<sup>23-25</sup> o asociado a citopatía mitocondrial.<sup>25</sup> La enfermedad se presenta predominantemente en los varones<sup>22</sup> y, según la literatura, la relación varones-mujeres oscila entre 4:1 y 30:1.<sup>6</sup>

### Aspectos clínicos

De acuerdo con su etiología, los pacientes se clasifican en cinco grupos diferentes: 1) LSM idiopática, 2) LSM inducida por etanol, 3) LSM hereditaria o familiar, 4) LSM asociada con alteraciones del ADN mitocondrial y 5) LSM inducida por drogas. Las características clínicas de este grupo heterogéneo pueden describirse como similares pero no idénticas. Los pacientes afectados tienen en común la distribución simétrica de las masas lipomatosas,<sup>3,18,20,22,26</sup> pero el grado de las manifestaciones clínicas varía, incluso se observan grandes variaciones dentro de cada grupo de LSM.<sup>3,27</sup>

Para describir las características clínicas se pueden utilizar las clasificaciones de Enzi o de Donhauser. La primera distingue dos tipos, el I se caracteriza por tumores grasos que mantienen el aspecto de masas voluminosas redondeadas de diferente tamaño, bien circunscriptas y localizadas en la parte superior del cuerpo. El crecimiento de estas masas es lento y el tejido lipomatoso frecuentemente se distribuye en las zonas profundas. El tejido adiposo no afectado generalmente está reducido e incluso atrófico. En la lipomatosis tipo II, el tejido lipomatoso se extiende y penetra en la capa grasa subcutánea del tórax, abdomen, brazos y piernas, lo que hace que los pacientes tengan el aspecto de un cuadro de obesidad simple. En estos individuos el índice de masa corporal (IMC) tiende a ser elevado.<sup>3</sup>

En la clasificación de Donhauser se distinguen tres tipos. El tipo I es el denominado en collarín. Es una lipomatosis localizada, también denominada cuello graso de Madelung. El tipo II se lo conoce como de cintura escapular o pseudoatlético (figuras 1 a 3). El tipo III o de cadera-cintura también es llamado tipo ginoide.<sup>27</sup>

Las localizaciones más frecuentes de las masas lipomatosas subcutáneas son el área submentoniana (92.3%), la región de la nuca (67.7%), las áreas dorsal y deltoidea (54.8%), el abdomen (45.2%), la parte proximal del brazo (41.9%), la región mamaria (32.3%) y la parte proximal de las piernas (19.4%).<sup>22</sup> También se observaron localizaciones poco frecuentes en las regiones laríngea y escrotal.<sup>28</sup>

Muchas enfermedades deben ser tenidas en cuenta para el diagnóstico diferencial, especialmente durante las primeras etapas de la enfermedad. Estas son la obesidad simple, obesidad zonal femenina, enfermedad mórbida de Cushing, lipomatosis dolorosa (*morbus dercum*), lipomas múltiples hereditarios, neurolipomatosis de Alsberg, lipomatosis nodular de Krabbe-Bartels, lipomatosis de Touraine-Renault, seudolipomatosis de Verneuil-Potain, neurofibromatosis generalizada de Von Recklinghausen, síndrome de Frölich, enfermedades linfoproliferativas, metástasis de los nódulos linfáticos, tumores de tiroides, quistes cervicales, hemangioma, lipomixangioma y neurofibroma.<sup>29-31</sup>



Figura 1.



Figura 2.



**Figuras 1 a 3.** Mujer y varón con tipo pseudoatlético.

### **Aspectos metabólicos y complicaciones**

Las alteraciones del metabolismo lipídico constituyen un aspecto del síndrome metabólico frecuentemente asociado a la obesidad troncal. Estas alteraciones observadas en la obesidad simple son la hipertrigliceridemia, aumento de las concentraciones de lipoproteínas de baja

densidad (LDL), disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL), hiperleptinemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.<sup>32,33</sup> En 1983, Enzi y col. estudiaron un grupo de 15 pacientes con LSM e individualizaron cuatro pacientes con hiperlipoproteinemia tipo IV y dos con el tipo V (según Frederickson).<sup>34</sup> Los triglicéridos plasmáticos no aumentaron significativamente y el promedio de los niveles de colesterol fue normal. Los valores de los fosfolípidos plasmáticos fueron significativamente superiores y los niveles del LDL total, significativamente inferiores en comparación con los controles. Al aumentar constantemente los niveles de HDL, HDL2 y apolipoproteína A-I (apoA-I), Enzi y col. postularon que los pacientes con LSM poseían un tipo primario de hiperalfalipoproteinemia.<sup>34</sup>

En los últimos años, el tejido adiposo blanco se describió como un órgano endocrino muy activo y con una variedad de productos de secreción con actividad biológica sustancial.<sup>35-37</sup> Hasta el momento, la leptina es la adipocitoquina mejor descrita y se correlaciona con los depósitos grasos. En 2002, nuestro grupo de estudio comunicó que en una serie de tres pacientes con LSM, el aumento del IMC se correlacionaba con la elevación de los niveles séricos de leptina en comparación con controles apareados por el IMC.<sup>38</sup> En 2004 Haap y col. publicaron resultados similares.<sup>39</sup> Por el contrario, en 2003, Nisolo y col. describieron que los niveles circulantes de leptina de los pacientes con LSM fueron similares a los de individuos con peso normal.<sup>40</sup>

La adiponectina es otra hormona sintetizada por los adipocitos que mejora la tolerancia a la glucosa al aumentar la sensibilidad a la insulina.<sup>36</sup> Los dos casos comunicados de pacientes con LSM mostraron niveles de adiponectina similares (IMC = 29.5 kg/m<sup>2</sup>) y elevados (IMC = 21 kg/m<sup>2</sup>) en comparación con controles apareados por IMC.<sup>39</sup>

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) también se libera por el tejido adiposo y su expresión está notoriamente aumentada en la obesidad. En 2003, Nisoli y col. comunicaron que los niveles del ARNm del TNF-alfa del tejido lipomatoso fueron comparables a los observados en la grasa no lipomatoso.<sup>40</sup>

En muchos casos de LSM se informó intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 manifiesta<sup>11,27,32,38</sup> y la alteración del metabolismo de la glucosa se consideró una patología metabólica característica de los pacientes con LSM. Sin embargo, muchos estudios llevados a cabo con un número importante de pacientes mostraron pocos individuos con diabetes 2 declarada.<sup>3,11,22</sup> La prevalencia de la diabetes tipo 2 en los pacientes con LSM puede ser calculada en un 10%, valor que corresponde a la prevalencia esperada para la población masculina de edad media.<sup>22</sup> Algunos pacientes con LSM tienen resistencia a la insulina pero un número significativo de individuos no está afectado por este rasgo distintivo del síndrome metabólico.<sup>39,40</sup>

En los pacientes con LSM no se observaron alteraciones de las funciones tiroidea, suprarrenal, hipofisaria o testicular,<sup>3</sup> ni disfunciones del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal.<sup>41,32</sup>

Aunque la LSM es frecuentemente considerada un tipo de obesidad, puede asociarse con sobrepeso, peso normal o peso bajo.<sup>22,42</sup>

Es destacable que las complicaciones ateroscleróticas desempeñarían un papel poco importante en esta enfermedad.<sup>22</sup> Esto podía deberse al aumento de las HDL y el descenso de las LDL en los pacientes con LSM. Por otra parte, no se comunicaron asociaciones con la hipertensión, otro factor de riesgo cardiovascular principal.

Con relación a las alteraciones hepáticas y la anemia macrocítica, no se encontraron diferencias en las pruebas de funcionalidad hepática, niveles de ácido fólico y recuentos hematimétricos entre los pacientes con LSM bebedores, bebedores moderados y los controles. Entre los bebedores pertinaces se observaron valores anormales, los cuales recuperaron rápidamente la funcionalidad hepática cuando suspendieron la ingesta de alcohol.<sup>7</sup> Esta observación sugiere una relación entre el consumo de etanol y las alteraciones hepáticas, pero parece que la LSM sola, sin abuso continuo de alcohol, no induce patología hepática *per se*.<sup>3</sup> Además, no pudieron establecerse asociaciones entre la LSM y la disfunción del metabolismo de las purinas.<sup>3</sup>

En la mayoría de estos pacientes se observan síntomas de neuropatía periférica, central y autonómica.<sup>3,17</sup> Este cuadro es una causa importante de incapacidad grave.<sup>16</sup> La elevada mortalidad mostrada por los pacientes con LSM, en comparación con los controles no afectados, podría deberse a la neuropatía autonómica.<sup>3,16,17,43</sup> La neuropatía periférica se presenta fundamentalmente como una afección sensorial y motora de los miembros inferiores. Los síntomas varían desde hipoestesia, hipoalgesia, pérdida leve de la sensación vibratoria, disminución o ausencia de los reflejos tendinosos profundos, úlceras plantares crónicas hasta neuromioatrofias distales y neuroartropatías limitantes.<sup>3,17</sup>

La alteración del sistema nervioso autónomo se caracteriza por taquicardia de reposo, anhidrosis, hiperhidrosis, sudoración, síndrome auriculotemporal (o de Frey) e impotencia.<sup>3,7,16</sup> La ataxia cerebelosa es el hallazgo neuropático más frecuente.<sup>17</sup> En la mayoría de los pacientes, las manifestaciones neurológicas ocurren muchos años después de la formación de los tumores lipídicos. Pareciera existir una relación entre la gravedad de los síntomas y la duración de la enfermedad.<sup>7</sup> Los síntomas neurológicos son similares a los observados en el alcoholismo. Pero los hallazgos ultraestructurales y la existencia de neuropatías en pacientes que no consumen alcohol desalentaron la teoría de que esta enfermedad es simplemente una secuela del alcoholismo.<sup>16-18</sup> El cuadro histopatológico típico de la polineuropatía inducida por el etanol es la degeneración axonal,<sup>16,44</sup> y en las biopsias de los pacientes con LSM se observa una lenta atrofia axonal progresiva, lo que orienta a un defecto de las neuronas centrales. Las alteraciones autonómicas como la sudoración, taquicardia de reposo e impotencia se consideran factores pronósticos desfavorables, debido a su asociación con la muerte súbita.<sup>45</sup> Las complicaciones que resultan del crecimiento tisular son poco placenteras, si bien los lipomas por sí mismos no causan dolor, debido a la inflamación de los tumores, el eritema y la *livedo reticularis* inducidas por la tensión de la piel.<sup>27</sup> Las masas lipomatosas pueden causar compresión de las estructuras cervicales y mediastinales<sup>42</sup> y provocar ronquidos, apnea obstructiva del sueño y ronquera. Además, puede reducirse la movilidad de la cabeza y extremidades y los pacientes pueden padecer alteraciones para hablar y comer. Algunas condiciones como disnea, disfagia y el síndrome de compresión de la vena cava superior pueden requerir la intervención quirúrgica.<sup>22,32</sup> La degeneración maligna del tejido tisular es extremadamente poco frecuente.<sup>46,47</sup> Existen pocos casos documentados de informes de casos de transformación maligna a liposarcoma.<sup>48,49</sup> Algunos autores comunicaron una prevalencia elevada de tumores malignos del tracto orofaríngeo superior pero podría deberse al aumento de la prevalencia de alcoholismo y tabaquismo en el grupo de pacientes estudiado.<sup>10</sup> No obstante, en los individuos con síntomas aéreo-digestivos, debe descartarse un carcinoma antes de atribuir este cuadro a la compresión grasa.

### Características histológicas y fisiopatológicas

En los humanos, se distingue el tejido adiposo blanco del marrón. El tejido adiposo blanco se caracteriza por el elevado contenido lipídico y en los adultos representa el tipo predominante. La obesidad simple es una enfermedad del tejido adiposo blanco.<sup>50,51</sup> El tejido marrón ("grasa parda") consiste en adipocitos con múltiples vacuolas y el color marrón se debe al elevado contenido de mitocondrias. Este tejido desempeña un papel fundamental en la termorregulación.<sup>50</sup> La proteína no acoplada 1 (UCP-1) contribuye a esta función del tejido adiposo. El en el feto humano y en el neonato, la grasa parda compromete hasta el 70% de las grasas totales.<sup>41</sup> Con el aumento de la edad, este tejido se transforma en tejido adiposo blanco aunque una cantidad significativa de adipocitos pardos pueden existir a lo largo de la vida.<sup>52,53</sup> En 1974, Kodish y col.<sup>5</sup> fueron los primeros en sugerir las semejanzas existentes en la distribución de la grasa parda de los neonatos y la del tejido lipomatoso de la LSM. Si bien con microscopía óptica los adipocitos de la LSM parecen células monovaculares maduras, el análisis ultraestructural muestra vacuolas múltiples similares a la de los adipocitos del tejido adiposo marrón.<sup>46</sup> Además, se pudo demostrar que los adipocitos de la LSM expresan la UCP-1.<sup>40</sup> El tamaño promedio de estas células es más pequeño que el de los adipocitos normales,<sup>46</sup> lo que sugiere que la LSM se presenta como una forma hiperplásica de obesidad acompañada por el crecimiento del tejido lipomatoso merced a la proliferación celular y diferenciación de los preadipocitos o por mecanismos similares a los neoplásicos,<sup>46,54</sup> si bien la transformación maligna del tejido lipomatoso es extremadamente poco frecuente,<sup>49</sup> como se mencionó anteriormente.

En resumen, la LSM podría originarse en la proliferación casi neoplásica de los adipocitos blancos diferenciados o en remanentes del tejido pardo.<sup>40,46</sup>

Hasta el momento existen distintas teorías que describen la fisiopatología de la LSM. Algunos autores postularon la existencia de una regulación simpática defectuosa. Kodish y col. sugirieron la desnervación del tejido lipomatoso.<sup>41</sup> En 1977, Enzi y col. observaron la falta casi completa de la respuesta lipolítica a las catecolaminas.<sup>55</sup> Estudios posteriores arrojaron resultados distintos.<sup>15,56</sup> No está claro si estas diferencias se debieron a poblaciones disímiles de pacientes o a métodos distintos.<sup>54</sup> En 2003, Nisoli y col. presentaron nuevos datos muy interesantes. Las investigaciones revelaron la alteración de la señalización simpática en el tejido lipomatoso, lo que indujo la desregulación de la proliferación y diferenciación de los adipocitos en la LSM, más que una falla en

la lipólisis.<sup>40,57</sup>

En algunos casos de LSM, especialmente en las formas familiares y hereditarias, existiría un defecto en el ADN mitocondrial.<sup>58,59</sup> Un ejemplo está dado por el síndrome MERRF,<sup>60</sup> aunque también existen grupos de pacientes que no poseen características de este síndrome pero presentan defectos del ADN mitocondrial.<sup>40</sup> Por otra parte, existen formas de LSM familiar o hereditaria que no presentan alteraciones de esta estructura molecular.<sup>17,19,61</sup>

La asociación con el alcoholismo en 60% a 90% de los casos forjó distintas teorías relativas al potencial fisiopatológico del alcohol. Se sabe que el consumo prolongado de etanol disminuye la síntesis de proteínas mitocondriales.<sup>62</sup> Alternativamente, el alcohol induce la generación de radicales libres y especies reactivas del oxígeno.<sup>63</sup> Además, se observa la degradación y depleción del ADN mitocondrial del cerebro, músculo cardíaco y esquelético.<sup>63</sup> Huttunen y Kortelainen demostraron que el consumo prolongado afectaba el crecimiento del tejido adiposo marrón. Estos hallazgos sugieren la proliferación y diferenciación, inducida por el alcohol, de las células precursoras en adipocitos pardos.<sup>64</sup>

Los estudios llevados a cabo en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que presentaron algunas características de la LSM cuando recibieron TARGA, indicaron que existen formas de la enfermedad que están determinadas genéticamente y variedades que se manifiestan ante la presencia de agentes tóxicos.<sup>21,65-68</sup>

### Opciones terapéuticas

La lipomatosis simétrica múltiple puede considerarse una enfermedad crónica de progresión lenta. Nunca se observó que los tumores desaparecieran completamente, si bien en algunos pocos casos éstos casi no pudieron ser reconocidos.<sup>69</sup> Además de las complicaciones físicas debidas al crecimiento tisular, muchos pacientes se enfrentan con dilemas cosméticos y psicológicos ya que se avergüenzan de su apariencia física.<sup>42</sup> Incluso estos problemas psicológicos pueden culminar con el suicidio. Para los pacientes, la información respecto de su diagnóstico puede resultar en un alivio parcial. Obtienen una explicación de por qué los esfuerzos dietéticos, que muchos realizan durante años, no son efectivos.

A diferencia de la obesidad simple, las medidas dietéticas no tienen efecto alguno sobre la enfermedad.<sup>30,42</sup> Incluso la caquexia debida a, por ejemplo, un carcinoma metastásico avanzado no reduce el tamaño de los lipomas.<sup>30,70</sup> Se observó que la abstinencia de alcohol es parcialmente efectiva en la LSM<sup>22,71</sup> y que el incremento del consumo resultó en un aumento progresivo de los depósitos grasos subcutáneos.<sup>22</sup> Smola y col. comunicaron recaídas de la enfermedad luego de la resección quirúrgica solamente en aquellos casos en que se continuó el consumo elevado de alcohol.<sup>72</sup>

Hasta el momento, el tratamiento médico no es exitoso.<sup>70</sup> En 1987, Leung y col. informaron acerca del efecto terapéutico significativo del salbutamol oral en un individuo.<sup>15</sup> Un importante efecto colateral que podría motivar la interrupción del tratamiento es la taquicardia. En 2001, Fisher y col. comunicaron la regresión de los lipomas luego de la inyección accidental de enoxaparina.<sup>73</sup>

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica. Existen varios estudios que incluyeron un número relativamente importante de pacientes.<sup>42,48,74,75</sup> Se realizaron liposucciones o lipectomías según el tamaño y la localización de los tumores. La eficacia de ambos métodos es comparable y depende de que se escoja el más adecuado.<sup>76</sup> El cirujano se enfrenta con varios problemas. Las masas lipomatosas penetran en las estructuras vecinas, lo que hace dificultosa la remoción completa. La diferenciación intraquirúrgica del tejido adiposo fisiológico puede ser difícil.<sup>72</sup> El tejido remanente posquirúrgico puede permanecer quiescente durante períodos prolongados o también puede crecer rápidamente e inducir la recaída de la enfermedad.<sup>42</sup> Estudios recientes que combinaron la lipectomía con la liposucción mostraron resultados adecuados.

### Conclusión

La lipomatosis simétrica múltiple es una enfermedad poco frecuente con características clínicas definidas si bien se presenta en un grupo heterogéneo de pacientes. Aunque los individuos presentan características histológicas similares, todavía se desconoce la etiología de la enfermedad. La LSM es un ejemplo claro de la necesidad de equipos interdisciplinarios que revelen los secretos de esta enfermedad compleja.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brodie BC. Lectures illustrative of various subjects in pathology and surgery. Longman: London; 1846:275-276.
2. Farag TI, Sabry MA, Iskandar A. Queen of punt syndrome? <http://www.faseb.org/genetics/ashg99/f803.htm>.
3. Enzi G. Multiple symmetric lipomatosis: an updated clinical report. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63(1):56-64.
4. Lacotte B, Themelin D, Ledoux A. Launois-Bensaude disease. Apropos of 2 new cases. *J Chir (Paris)* 1987; 124(12):684-689.
5. Harsch IA, Schahin SP, Wiedmann R. Multiple symmetric lipomatosis: a paradigm of metabolically innocent obesity? Response to Haap et al. *Diabetes Care* 2004; 27(7):1849-1850.
6. Busetto L, Strater D, Enzi G, Coin A, Sergi G, Inelmen EM, Pigozzo S. Differential clinical expression of multiple symmetric lipomatosis in men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(11):1419-1422.
7. Enzi G, Angelini C, Negrin P, Armani M, Pierobon S, Fedele D. Sensory, motor, and autonomic neuropathy in patients with multiple symmetric lipomatosis. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64(6):388-393.
8. Rudenskaia GE. A case of multiple symmetric lipomatosis with polyneuropathy. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova* 2001; 101(8):56-58.
9. Loke TK, Yung CK, Chow TL, Lo SS, Chan CS. Multiple symmetric lipomatosis in the chinese: ultrasound, CT and MR imaging. *Clin Radiol* 1998; 53(12):903-906.
10. Chan ES, Ahuja AT, King AD, Lau WY. Head and neck cancers associated with Madelung's disease. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(4):395-397.
11. Lee HW, Kim TH, Cho JW, Ryu BY, Kim HK, Choi CS. Multiple symmetric lipomatosis: Korean experience. *Dermatol Surg* 2003; 29(3):235-240.
12. Kitano H, Nakanishi Y, Takeuchi E, Nagahara K. Multiple symmetrical lipomatosis: no longer just a Mediterranean disease? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1994; 56(3):177-180.
13. Morinaka S, Sato T, Miyoshi H, Iwashita K. A case of multiple symmetrical lipomatosis (Madelung's disease). *Auris Nasus Larynx* 1999; 26(3):349-353.
14. Hacker SM, Ramos-Caro FA. An uncommon presentation of multiple symmetric lipomatosis. *Int J Dermatol* 1993; 32(8):594-597.
15. Leung NW, Gaer J, Beggs D, Kark AE, Holloway B, Peters TJ. Multiple symmetric lipomatosis (Launois-Bensaude syndrome): effect of oral salbutamol. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 27(5):601-606.
16. Pollock M, Nicholson GI, Nukada H, Cameron S, Frankish P. Neuropathy in multiple symmetric lipomatosis. Madelung's disease. *Brain* 1988; 111(Pt 5):1157-1171.
17. Klopstock T, Naumann M, Seibel P, Schalke B, Reiners K, Reichmann H. Mitochondrial DNA mutations in multiple symmetric lipomatosis. *Mol Cell Biochem* 1997; 174(1-2):271-275.
18. Chalk CH, Mills KR, Jacobs JM, Donaghy M. Familial multiple symmetric lipomatosis with peripheral neuropathy. *Neurology* 1990; 40(8):1246-1250.
19. Muñoz Fernández C, Aladro Y, Conde, Campos Y, Arenas J. Multiple symmetrical lipomatosis with familial polyneuropathy. *Rev Neurol* 2001; 32(12):1107-1111.
20. Gamez J, Playan A, Andreu AL, Bruno C, Navarro C, Cervera C, Arbos MA, Schwartz S, Enriquez JA, Montoya J. Familial multiple symmetric lipomatosis associated with the A8344G mutation of mitochondrial DNA. *Neurology* 1998; 51(1):258-260.
21. Maher B, Alfirevic A, Vilar FJ, Wilkins EG, Park BK, Pirmohamed M. TNF-alpha promoter region gene polymorphisms in HIV-positive patients with lipodystrophy. *AIDS* 2002; 16(15):2013-2018.
22. Enzi G, Busetto L, Ceschin E, Coin A, Digito M, Pigozzo S. Multiple symmetric lipomatosis: clinical aspects and outcome in a long-term longitudinal study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(2):253-261.
23. Payne CE. Hereditary Madelung's disease. *J R Soc Med* 2000; 93(4):194-195.
24. Kratz C, Lenard HG, Ruzicka T, Gartner J. Multiple symmetric lipomatosis: an unusual cause of childhood obesity and mental retardation. *Eur J Paediatr Neurol* 2000; 4(2):63-67.
25. Castro-Gago M, Alonso A, Pintos Martínez E, Novo Rodríguez MI, Blanco Barca MO, Campos Y, Arenas J, Eiris Punal J. Multiple symmetric lipomatosis associated to polyneuropathy, atrophy of the cerebellum and mitochondrial cytopathy. *Rev Neurol* 2003; 36(11):1026-1029.
26. Hengel RL, Watts NB, Lennox JL. Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors. *Lancet* 1997; 350(9091):1596.
27. Donhauser G, Vieluf D, Ruzicka T, Braun-Falco O. Benign symmetric Launois-Bensaude type III lipomatosis and Bureau-Barrière syndrome. *Hautarzt* 1991; 42(5):311-314.
28. Soler R, Requejo I, Fontan FJ, Lopez-Suso ME. MR of laryngeal and scrotal involvement in multiple symmetrical lipomatosis. *Eur Radiol* 1997; 7(6):946-948.
29. Fessel WJ, Follansbee SB, Barker B. Ultrastructural findings consistent with brown adipocytes in buffalo humps of HIV-positive patients with fat redistribution syndrome. Abstract P1. *Antivir Ther.* 2000; 5: 25.
30. Ruzicka T, Vieluf D, Landthaler M, Braun-Falco O. Benign symmetric lipomatosis Launois-Bensaude. Report of ten cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17(4):663-674.
31. Stavropoulos PG, Zouboulis CC, Trautmann C, Orfanos CE. Symmetric lipomatosis in female patients. *Dermatology* 1997; 194(1):26-31.
32. Harsch IA, Schahin SP, Fuchs FS, Hahn EG, Lohmann T, Konturek PC, Ficker JH. Insulin resistance, hyperleptinemia, and obstructive sleep apnea in Launois-Bensaude syndrome. *Obes Res* 2002; 10(7):625-632.
33. Wechsler JG. Obesity and lipid metabolism disorders. *Internist (Berl)* 1997; 38(3):231-236.
34. Enzi G, Favaretto L, Martini S, Fellin R, Baritussio A, Baggio G, Crepaldi G. Metabolic abnormalities in multiple symmetric lipomatosis: elevated lipoprotein lipase activity in adipose tissue with hyperlaphalipoproteinemia. *J Lip Res* 1983; 24(5):566-574.
35. Hufnagel C. Ontogenetische Veränderung des Plasmaleptinspiegels und seine Regulation bei 10 Tage alten Ratten [ontogenetic change of the plasma leptin level and its regulation in 10 days old rats]. Inaugural-Dissertation. Giessen 2001.
36. Beltowski J. Adiponectin and resistin - new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003; 9(2):RA55-61.
37. Hotamisligil GS. The irresistible biology of resistin. *J Clin Invest* 2003; 111(2): 173-174.
38. Harsch IA, Michaeli P, Hahn EG, Ficker JH, Konturek PC. Launois-Bensaude syndrome in a female with type 2 diabetes. *Med Sci Monit* 2003; 9(2):CS5-8.
39. Haap M, Siewecke C, Thamer C, Machann J, Schick F, Haring HU, Szeimies RM, Stumvoll M. Multiple symmetric

- lipomatosis: a paradigm of metabolically innocent obesity? *Diabetes Care* 2004; 27(3):794-795.
40. Nisoli E, Regianini L, Briscini L, Bulbarelli A, Busetto L, Coin A, Enzi G, Carruba MO. Multiple symmetric lipomatosis may be the consequence of defective noradrenergic modulation of proliferation and differentiation of brown fat cells. *J Pathol* 2002; 198(3):378-387.
41. Kodish ME, Alsever RN, Block MB. Benign symmetric lipomatosis: functional sympathetic denervation of adipose tissue and possible hypertrophy of brown fat. *Metabolism* 1974; 23(10):937-945.
42. Constantinidis J, Steinhart H, Zenk J, Bohlender J, Iro H. Surgical therapy of Madelung's disease in the head and neck area. *HNO* 2003; 51(3):216-220.
43. Fedele D, Bellavere F, Bosello G, Cardone C, Girardello L, Ferri M, Enzi G. Impairment of cardiovascular autonomic reflexes in multiple symmetric lipomatosis. *J Auton Nerv Syst* 1984; 11(2):181-188.
44. Neundorfer B. Alcohol polyneuropathy. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001; 69(8):341-345.
45. Saiz Hervas E, Martin Llorens M, Lopez Alvarez J. Peripheral neuropathy as the first manifestation of Madelung's disease. *Br J Dermatol* 2000; 143(3):684-686.
46. Zancanaro C, Sbarbati A, Morroni M, Carraro R, Cigolini M, Enzi G, Cinti S. Multiple symmetric lipomatosis. Ultrastructural investigation of the tissue and preadipocytes in primary culture. *Lab Invest* 1990; 63(2):253-258.
47. Cinti S, Enzi G, Cigolini M, Bosello O. Ultrastructural features of cultured mature adipocyte precursors from adipose tissue in multiple symmetric lipomatosis. *Ultrastruct Pathol* 1983; 5(2-3):145-152.
48. Ujjal M, Nemeth ZS, Reichwein A, Szabo GY. Long-term results following surgical treatment of benign symmetric lipomatosis (BSL). *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30(6):479-483.
49. Tizian C, Berger A, Vykoupil KF. Malignant degeneration in Madelung's disease (benign lipomatosis of the neck): case report. *Br J Plast Surg* 1983; 36(2):187-189.
50. Ricquier D. Neonatal brown adipose tissue, UCP1 and the novel uncoupling proteins. *Biochem Soc Trans* 1998; 26(2):120-123.
51. Del Mar González Barroso M, Ricquier D, Cassard-Doulier AM. The human uncoupling protein-1 gene (UCP1): present status and perspectives in obesity research. *Obes Rev* 2000; 1(2):61-72.
52. Garruti G, Ricquier D. Analysis of uncoupling protein and its mRNA in adipose tissue deposits of adult humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16(5):383-390.
53. Krief S, Lonnqvist F, Raimbault S, Baude B, Van Spronsen A, Arner P, Strosberg AD, Ricquier D, Emorine LJ. Tissue distribution of  $\beta_3$ -adrenergic receptor mRNA in man. *J Clin Invest* 1993; 91(1):344-349.
54. Nielsen S, Levine J, Clay R, Jensen MD. Adipose tissue metabolism in benign symmetric lipomatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6):2717-2720.
55. Enzi G, Inelmen E, Baritussio A, Dorigo P, Prosdociami M, Mazzoleni F. Multiple symmetric lipomatosis: a defect in adrenergic-stimulated lipolysis. *J Clin Invest* 1977; 60(6):1221-1229.
56. Kather H, Schroder F. Adrenergic regulation of fat-cell lipolysis in multiple symmetric lipomatosis. *Eur J Clin Invest* 1982; 12(6):471-474.
57. Nisoli E, Clementi E, Tonello C, Sciorati C, Briscini L, Carruba MO. Effects of nitric oxide on proliferation and differentiation of rat brown adipocytes in primary cultures. *Br J Pharmacol* 1998; 125(4):888-894.
58. Berkovic SF, Andermann F, Shoubridge EA, Carpenter S, Robitaille Y, Andermann E, Melmed C, Karpati G. Mitochondrial dysfunction in multiple symmetrical lipomatosis. *Ann Neurol* 1991; 29(5):566-569.
59. Silvestri G, Ciafaloni E, Santorelli FM, Shanske S, Servidei S, Graf WD, Sumi M, DiMauro S. Clinical features associated with the A'G transition at nucleotide 8344 of mtDNA ("MERRF mutation"). *Neurology* 1993; 43(6):1200-1206.
60. Schon EA, Manfredi G. Neuronal degeneration and mitochondrial dysfunction. *J Clin Invest*. 2003; 111(3):303-312.
61. Matthews PM, Squier MV, Chalk C, Donaghy M. Mitochondrial abnormalities are not invariably present in neurologic syndromes associated with multiple symmetric lipomatosis. *Neurology* 1995; 45(1):197-198.
62. Cederbaum AI. Effects of alcohol on hepatic mitochondrial function and DNA. *Gastroenterology* 1999; 117(1):265-269.
63. Mansouri A, Demeilliers C, Amsellem S, Pessayre D, Fromenty B. Acute ethanol administration oxidatively damages and depletes mitochondrial DNA in mouse liver, brain, heart, and skeletal muscles: protective effects of antioxidants. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298(2):737-743.
64. Huttunen P, Kortelainen ML. Long-term alcohol consumption and brown adipose tissue in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1990; 60(6):418-424.
65. Fischer T, Schworer H, Ramadori G. Benign symmetrical lipomatosis ("peripheral lipodystrophy") during antiretroviral therapy of HIV infection. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123(50):1512-1516.
66. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354(9184):1112-1115.
67. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351(9119):1881-1883.
68. Walker UA. Mitochondriale Toxizität von Nucleosidanaloga [mitochondrial toxicity of nucleoside analogues]. *HIV.NET*. Steinhäuser 2004. Chapter 8:285-292.
69. Lyon IP. Adiposis and Lipomatosis: Considered in reference to their constitutional relations and symptomatology. *Arch Intern Med* 1910; 6:28-120.
70. Madelung OW. Ueber den Fetthals (diffuses Lipom des Halses) [About the fatty neck - diffuse lipoma of the neck]. *Archiv für klinische Chirurgie* 1888; 37:106-130.
71. Ciambelli F, Limbiati S, Mattaini R, Mozzana R. Symmetric multiple lipomatosis. A case report with an unusual onset. *Minerva Med* 2000; 91(5-6):123-126.
72. Smola MG, Scharnagl E, Deutschmann W, Beham A. Multiple symmetrical lipomatosis. A retrospective study of 14 cases and review of the literature. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1988; 20(5):234-238.
73. Fischer M, Wohlrab J, Taube KM, Marsch WC. Intralesional injection of enoxaparin in benign symmetrical lipomatosis: an alternative to surgery? *Br J Dermatol* 2001; 144(3):629-630.
74. Horl C, Biemer E. Benign symmetrical lipomatosis. Lipectomy and liposuction in the treatment of Madelung's disease. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1992; 24(2):93-96.
75. Kuipers T, Greulich M, Gubisch W. Clinical aspects and therapy of benign symmetrical lipomatosis - Madelung's disease. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1999; 31(6):393-400.
76. Martinez-Escribano JA, Gonzalez R, Quecedo E, Febrer I. Efficacy of lipectomy and liposuction in the treatment of multiple symmetric lipomatosis. *Int J Dermatol* 1999; 38(7):551-554.

## ● ACTUALIZACION SOBRE EL DIAGNOSTICO DE TUMORES CARCINOIDES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Columnista Experto de SIIC  
**Dr. Dimitrios Dimitroulopoulos**

MD, PhD, Atenas, Grecia

### Antecedentes

El carcinoide o argentaftinoma es miembro de una familia especial de tumores conocida como familia de tumores neuroendocrinos o APUD (*amine precursor uptake and decarboxilation*: captación y descarboxilación de precursores de aminas); se origina de casi todos los órganos y sistemas derivados del tracto gastrointestinal (GI) y representa aproximadamente la mitad de todos los tumores endocrinos GI.<sup>1</sup>

Los tumores carcinoides del tracto GI atrajeron la atención de la comunidad médica desde su primera identificación a fines del siglo XIX. El término "carcinoide" (similar a un carcinoma) fue introducido en el vocabulario médico en 1907 por Oberndorfer para describir un tipo de tumores que él creía que se comportaban en forma más indolente que los adenocarcinomas.<sup>2</sup> En 1914, Gosset y Masson establecieron que los carcinoides deberían ser considerados como tumores endocrinos, y en 1963, Williams y Sandler propusieron una clasificación de acuerdo con su sitio de origen embriológico como carcinoides del intestino anterior (tracto respiratorio, páncreas, sistema biliar, tracto GI superior), carcinoides del intestino medio (intestino delgado, apéndice, ciego y colon proximal) y carcinoides del intestino posterior (colon distal y recto).<sup>3,4</sup>

La incidencia de tumores carcinoides varía con el sexo, la edad y la raza.<sup>5-7</sup> La incidencia global se estima entre 0.7 y 2 casos por 100 000 personas en EE.UU., Europa y Japón, pero en las autopsias la frecuencia tiende a ser más elevada.<sup>5-9</sup>

Este artículo ofrece una actualización relevante del diagnóstico clínico y de laboratorio de los tumores carcinoides GI y resume brevemente sus características principales.

### Genética

El sustrato genético de la tumorigénesis de los carcinoides aún no se comprende por completo. Los tumores neuroendocrinos GI pueden asociarse con varios síndromes genéticos como el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 (MEN 1), la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y el síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) y un gran número de mutaciones hereditarias y familiares de p53, K-ras-2, MEN 1, bcl-2, C-raf-1, n-myc y c-jun, relación bcl-2/bax anormal y ploidía ADN han sido correlacionadas con factores pronósticos de los tumores citados más arriba.<sup>10-16</sup>

Las aberraciones en estos genes –que en células normales cumplen un papel importante en la supresión tumoral– pueden conducir a la aparición de diversas neoplasias, incluso tumores carcinoides.

**p53:** La proteína p53 está codificada en el cromosoma 17. Aunque su gen natural tiene una corta vida media, la gran mayoría de los tipos mutantes presentan una vida media más larga y por esta razón pueden ser detectados con facilidad, principalmente en los tumores carcinoides pulmonares.<sup>17,18</sup>

**Bcl-2:** En un estudio, bcl-2 ha sido implicado como oncogén activo en las fases tempranas del proceso carcinogénico en los carcinoides gástricos.<sup>19</sup>

**MEN 1:** Menos del 10% de los pacientes con el síndrome MEN 1 tienen tumores carcinoides.<sup>20</sup> Por otro lado, 44% a 78% de los pacientes con tumores carcinoides espontáneos presentan pérdida del estado heterocigota en el cromosoma 11 (11q13), donde se localiza el gen MEN 1.<sup>20,21</sup>

Aproximadamente 30% de los individuos con MEN 1 presentan carcinoides gástricos y se produce pérdida del estado heterocigota en la ubicación 11q13 en 75% de los carcinoides del síndrome de Zollinger-Ellison de MEN 1 y en 41% de los gastrinomas de MEN 1.<sup>23</sup> La pérdida del estado heterocigota en varias localizaciones distalmente a 11q13 y alteraciones en otros cromosomas (4q,

4p, 5, 9p, 16q, 17q, 18q, 18p, 19q, 19p, 20q) ha sido implicada en la aparición de tumores carcinoides del intestino medio.<sup>24-27</sup> Finalmente, las alteraciones del cromosoma 11 pueden desempeñar un papel importante en la aparición de carcinoides del intestino anterior.<sup>27</sup>

*NF1*: Las mutaciones del gen *NF1* se observaron en un pequeño número de pacientes con tumores carcinoides duodenales ubicados en la ampolla de Vater.<sup>28-30</sup>

### **Biología molecular**

La activación del sistema del factor de crecimiento símil insulina (IGF1)-receptor IGF1 es un evento crítico en los procesos de transformación y tumorigénesis de los carcinoides GI. Se describieron 2 transcritos ARNm IGF1 empalmados en forma alternativa que difieren en la secuencia codificante en sólo 3 nucleótidos. La evaluación de la expresión alternativa de estas isoformas demostró una expresión significativamente superior de ambos transcritos en las células tumorales de los carcinoides GI.<sup>31</sup> Además, se ha propuesto el bloqueo de la señalización IGF1 mediante la inducción de la vía raf-1/MEK1 como posible blanco terapéutico en estas neoplasias malignas del tracto GI.<sup>32</sup> También se demostró la presencia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), del factor de crecimiento transformante a y b (TGF-a y TGF-b) y del receptor del factor de crecimiento epidérmico (PDGF) en carcinoides GI y en algunos casos de metástasis.<sup>33-37</sup>

Recientes estudios sugieren la sobreexpresión de varias proteínas, como CDX2, NAP1L1, MAGE-D2, MTA1, TPH, VMAT1, que podrían constituir potenciales marcadores para el diagnóstico y diagnóstico diferencial de estas neoplasias.<sup>38-40</sup>

Finalmente, la manipulación de la vía de transducción de la señal Notch 1 en células carcinoides humanas podría ser útil para ampliar los blancos terapéuticos (y paliativos) de los pacientes con carcinoides.<sup>41</sup>

### **Estadificación clinicopatológica**

Debido a que el término "carcinoides" ya no resulta adecuado para cubrir el espectro morfológico y biológico completo de neoplasias del sistema celular neuroendocrino diseminado, la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso para estos tumores la denominación general de "tumor neuroendocrino" y "carcinoma neuroendocrino".

#### *Tumores neuroendocrinos del intestino anterior*

De acuerdo con las recomendaciones de la *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS), los tumores neuroendocrinos gástricos se clasifican en tumores bien diferenciados (la gran mayoría) y poco diferenciados.<sup>44,45</sup>

Se identificaron 3 subtipos de carcinoides gástricos bien diferenciados, denominados carcinoides símil células enterocromafines (ECL) o ECLomas (tipos I, II y III).

#### *Tumores neuroendocrinos del intestino medio*

De acuerdo con las indicaciones de la OMS, los tumores del duodeno y del yeyuno superior se clasifican juntos.<sup>46</sup> Predominan los tumores bien diferenciados (carcinoides). La mayoría de ellos están compuestos principalmente por células productoras de gastrina, somatostatina o serotonina. Pueden ser benignos o de conducta incierta (grupo 1 OMS), o de bajo grado de malignidad (grupo 2 OMS). Los carcinomas poco diferenciados (grupo 3 OMS) son infrecuentes y muy malignos. Los tumores carcinoides del yeyuno distal e íleon son principalmente tumores de células enterocromafines que contienen serotonina.

Clinicopatológicamente se clasifican en:

- tumores endocrinos bien diferenciados (carcinoides),
- tumores de conducta incierta,
- carcinomas endocrinos bien diferenciados (carcinoides malignos),
- carcinomas endocrinos poco diferenciados,
- carcinomas mixtos exocrino-endocrinos de moderado a alto grado de malignidad.

Por otra parte, los tumores endocrinos del apéndice se clasifican en:

- tumores endocrinos bien diferenciados (carcinoides),
- carcinomas endocrinos bien diferenciados (carcinoides malignos),
- carcinomas mixtos exocrinos-endocrinos,
- carcinoides de células calciformes de bajo grado de malignidad.

### *Tumores neuroendocrinos del intestino posterior*

De acuerdo con las recomendaciones de la OMS y de la ENETS, la estadificación clinicopatológica y la clasificación de los carcinoides del intestino posterior es la siguiente:<sup>44,46</sup>

- tumores endocrinos bien diferenciados (carcinoides),
- carcinomas endocrinos bien diferenciados (carcinoides malignos),
- carcinomas endocrinos poco diferenciados (carcinomas de células pequeñas).

### **Diagnóstico clínico**

Los tumores carcinoides son neoplasias de crecimiento lento, en muchos casos clínicamente silentes durante años y suelen detectarse cuando se produjeron metástasis y se presenta el síndrome típico.

Suelen presentarse con manifestaciones clínicas vagas y se requiere un gran número de procedimientos de estudio antes de establecer el diagnóstico.

Aunque el diagnóstico clínico se basa en los síntomas, es necesario obtener la confirmación bioquímica.<sup>47</sup> Por otra parte, debe determinarse la localización topográfica de la lesión primaria y de las metástasis para elegir la estrategia terapéutica. Finalmente, debe tenerse cuidado de considerar aspectos específicos de los carcinoides, como multicentricidad, neoplasias asociadas, manifestaciones peritoneales y cardíacas y fibrosis y asociación con síndrome MEN o historia familiar.<sup>48</sup>

### *Marcadores bioquímicos*

*Acido 5-hidroxiindolacético urinario (5-HIAA):* Entre los marcadores de laboratorio, el más ampliamente disponible es el 5-HIAA en orina de 24 horas. Sus niveles pueden aumentar por ciertos alimentos ricos en serotonina (tomate, kiwi, frutas secas, ananá, berenjena, ciruela, etc.) y varias drogas (acetaminofeno, cumarina, reserpina, nicotina, cafeína, melfalán, paracetamol, fenacetina, fenobarbital), por lo que durante la recolección de la muestra unos y otras deben ser evitados. No obstante, su especificidad es aproximadamente del 88%.<sup>49,50</sup> Por otra parte, el etanol, la aspirina, los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y la ranitidina pueden disminuir falsamente sus niveles.

El 5-HIAA es un marcador tumoral sensible para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con síndrome carcinoide y debe ser determinado en orina de 24 horas en 2 ocasiones.<sup>44</sup>

Tres de cada cuatro pacientes con carcinoides del intestino medio excretan 5-HIAA urinario, como lo hacen aproximadamente un tercio de los pacientes con carcinoides del intestino anterior. Los pacientes con carcinoides del intestino posterior no excretan esta sustancia. Hace unos años se describió un análisis para determinar 5-HIAA sérico, que presentaba similar especificidad, sensibilidad y potencial diagnóstico que el examen urinario.<sup>51</sup>

*Cromograninas:* La familia de cromograninas (Cg) comprende al menos 3 glicoproteínas ácidas hidrosolubles diferentes (CgA, CgB, CgC) almacenadas en las vesículas granulares de las células endocrinas y neuroendocrinas. Los niveles plasmáticos elevados de Cg son cada vez más reconocidos como marcadores útiles en los tumores neuroendocrinos GI, incluyendo los carcinoides.<sup>52,53</sup>

Si bien se comunicó una sensibilidad del 100% para CgA, 86% para CgB y sólo 5% para CgC, las concentraciones elevadas de CgA no siempre son específicas para los tumores neuroendocrinos, ya que varias enfermedades malignas (adenocarcinoma prostático) y benignas (deterioro renal, insuficiencia hepática, gastritis atrófica, enfermedades intestinales inflamatorias, etc.) pueden asociarse con niveles plasmáticos elevados de CgA.<sup>54-57</sup>

La concentración de CgA se correlaciona en muchos casos con la carga tumoral. Se observaron niveles elevados de CgA en pacientes con carcinoides del intestino medio y con enfermedad hepática metastásica.<sup>58</sup>

Para los carcinoides del intestino posterior y anterior, la CgA parece ser un marcador más temprano y sensible que el 5-HIAA.<sup>54,59-61</sup>

Existen numerosos equipos para la determinación de CgA. Strisber y col. compararon tres de éstos e informaron sensibilidad y especificidad satisfactorias pero no similares.<sup>62</sup>

Recientemente se desarrolló una nueva metodología QRT-PCR para la detección de CgA, con una sensibilidad 200 veces mayor que la de los métodos inmunohistoquímicos.<sup>63</sup>

*Otros marcadores:* Se describieron otros marcadores bioquímicos, como bradiquinina, sustancia P, neurotensina, gonadotropina coriónica humana (HCG), neuropéptido K y neuropéptido PP. No

obstante, la especificidad de estos marcadores o su valor predictivo fue inferior al de la CgA o el 5-HIAA.<sup>27</sup>

En la gran mayoría de pacientes con tumores carcinoides del intestino medio se identificaron niveles elevados de neuroquinina A (NKA).<sup>64</sup>

Los tumores positivos para fosfatasa ácida específica para próstata pueden asociarse con elevación de los niveles de la fosfatasa ácida sérica.<sup>65</sup> También pueden estar aumentados los niveles de HCG-beta.<sup>65</sup>

La deficiencia bioquímica de niacina parece ser más prevalente en pacientes con síndrome carcinoide recientemente diagnosticados, en comparación con los controles.<sup>66</sup>

#### *Métodos por imágenes radiográficas y nucleares*

La radiología y los métodos por imágenes nucleares cumplen un importante papel en el diagnóstico y tratamiento de los tumores carcinoides. Por otro lado, las imágenes extensas son importantes para la estadificación.

*Octreoscan:* El centellograma para receptores de somatostatina con el análogo de somatostatina marcado con <sup>111</sup>I (DTPA-d-Phe-10-[octreotide]) –octreoscan– es un método muy sensible para la demostración de los tumores positivos para receptores de somatostatina y sus metástasis.<sup>67,68</sup>

Este análogo comparte el perfil de unión a receptores de octreotide, lo que lo hace un radiofármaco ideal para detectar tumores positivos para somatostatina 2 y 5.<sup>69</sup>

Los carcinoides GI expresan numerosos subtipos de receptores para somatostatina, pero en la gran mayoría de estos tumores predomina el receptor 2 para somatostatina.<sup>70</sup> Por tanto, el octreoscan es un método efectivo para detectar lesiones inaparentes mediante técnicas de diagnóstico por imágenes radiológicas, con una sensibilidad global de 80% a 90%.<sup>67,71</sup>

La aplicación intraoperatoria de este método se encuentra en investigación. Si bien parece ser, en teoría, superior al centellograma externo para receptores de somatostatina, existen varias limitaciones prácticas y técnicas para su uso.<sup>72</sup> Puede emplearse [<sup>111</sup>In-DOTA<sup>0</sup>]lanreotide además de <sup>111</sup>In-pentetreotide.<sup>73</sup>

La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) demostró mejorar la precisión del centellograma para receptores de somatostatina en tumores carcinoides abdominales. La SPECT con <sup>111</sup>In-pentetreotide parece ser más sensible que el centellograma planar, ya que aumenta el número de localizaciones tumorales visibles con hallazgos positivos, por lo que cumple un importante papel en el mapeo de la diseminación tumoral, así como en las decisiones terapéuticas.<sup>74-77</sup> Por lo tanto, el empleo de imágenes por SPECT se recomienda en: 1) pacientes con síndromes clínicos funcionantes específicos o con un tumor carcinoide conocido e imágenes planares normales, 2) cuando las imágenes planares son anormales sólo en el tumor primario, 3) para confirmar la ausencia de otras metástasis en pacientes con metástasis hepáticas conocidas, 4) para mejorar la detección de lesiones con baja densidad de receptores e imágenes planares inciertas y 5) para determinar con exactitud la localización anatómica de algunas lesiones.<sup>78</sup>

*Otras técnicas nucleares centellográficas:* Se ha utilizado la detección con radiomarcación con <sup>123</sup>I-meta-iodobenzilguanidina (MIBG) y <sup>131</sup>I-MIBG sola o en combinación con tomografía computada (69, 79). La <sup>123</sup>I-MIBG tiene una sensibilidad global entre 55% y 70% y una especificidad de 95% y es menos sensible que el octreoscan para la detección de tumores primarios. Además, su papel es limitado en pacientes en tratamiento con octreotide de acción prolongada en quienes las imágenes pueden alterarse por ocupación de los receptores para somatostatina tumorales con el análogo.<sup>27,69,80</sup>

El centellograma óseo con <sup>99m</sup>TcMDP fue empleado para identificar metástasis óseas de tumores neuroendocrinos. Aunque las tasas de detección fueron similares que las obtenidas con octreoscan, la combinación de ambos métodos no es superior a la centellografía con <sup>111</sup>In-pentetreotide.<sup>27,81</sup>

*Tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética nuclear (RMN):* La realización de TC o RMN con contraste del abdomen superior e inferior en pacientes con carcinoides GI permite la localización más precisa de los depósitos tumorales. Aunque la TC y la RMN proveen información importante respecto de la localización de los sitios de metástasis de tumores carcinoides GI, sus tasas de detección y de sensibilidad son inferiores a las del octreoscan (80% frente a 89% y 80% frente a 84%, respectivamente).<sup>82</sup> La combinación de los métodos mencionados con centellograma con <sup>111</sup>In-pentetreotide permite mayor precisión para la detección de metástasis hepáticas y ganglionares que cada método por separado en pacientes con tumores carcinoides GI.<sup>67,77</sup>

*Tomografía por emisión de positrones (PET):* Si bien la experiencia con el empleo de PET en

pacientes con tumores neuroendocrinos GI es limitada, varios estudios, en general pequeños, no mostraron superioridad del método en comparación con octreoscan, TC o RMN.<sup>82-84</sup>

Recientemente, Orlefors y col. informaron tasas de detección del 95% y superioridad del PET con (11)C-5 hidroxitriptofano en comparación con TC y centellograma para receptores de somatostatina en pacientes con tumores neuroendocrinos.<sup>85</sup>

El [68Ga]-DOTATOC parece ser un marcador promisorio para PET para visualizar tumores neuroendocrinos y sus metástasis, según un estudio piloto de 4 pacientes. Parece ser superior que el [<sup>111</sup>In]-DTPAOC, especialmente para detectar tumores pequeños o tumores que presentan una baja densidad de receptores para somatostatina.<sup>86</sup>

Al comparar varias técnicas de diagnóstico por imágenes (PET, TC, RMN, PET/TC, PET/RMN) para evaluar la extensión del compromiso metastásico en pacientes con tumores carcinoides GI, Seeman y col. informaron superioridad de la PET para la detección de ganglios linfáticos y metástasis óseas y superioridad de la RMN para la detección de metástasis hepáticas.

Por otro lado, la combinación PET/RMN fue descrita como una modalidad diagnóstica promisorio debido a falta de exposición a radiación y a la elevada resolución para tejidos blandos.<sup>87</sup>

### *Procedimientos endoscópicos*

*Gastroscopia y colonoscopia:* Las endoscopias GI alta y baja son, en la mayoría de los casos, los procedimientos diagnósticos iniciales para la detección de carcinoides GI. La gastroscopia con múltiples biopsias de tejido tumoral y no tumoral es esencial para el diagnóstico y localización de carcinoides del tracto GI superior para distinguir los diferentes tipos de tumores gástricos y para excluir la infección por *Helicobacter pylori*. Aunque los tumores carcinoides raramente se originan del tracto GI superior y suelen hallarse accidentalmente mediante estudios endoscópicos, su tamaño puede indicar una enfermedad más grave y peor pronóstico.<sup>88</sup>

En caso de un carcinóide del intestino medio de primario desconocido, la colonoscopia permite identificar la localización primaria en el íleon distal, en la válvula ileocecal o en el colon derecho. La gran mayoría de las lesiones en el recto serán diagnosticadas también por vía endoscópica. Muchas lesiones se presentan como pólipos y se arriba al diagnóstico luego de los estudios histológicos. La evaluación endoscópica completa es útil para excluir enfermedad colónica concomitante como parte de la estadificación y la posibilidad de carcinoma sincrónico. Las características endoscópicas de los tumores carcinoides de recto fueron bien caracterizadas varios años atrás.<sup>88</sup> La depresión central de la mucosa o la ulceración sugieren elevado potencial metastásico.<sup>89</sup>

*Enteroscopia:* Debido a que es un procedimiento incómodo que demanda mucho tiempo, no ampliamente disponible y con baja sensibilidad (21% a 52%), su papel para el diagnóstico de tumores carcinoides del intestino medio es limitado.<sup>91</sup>

*Cápsula endoscópica:* Aún no se conoce bien la utilidad de este método para la detección de carcinoides intestinales pequeños.<sup>92</sup> Si bien parece ser superior a la TC o a los estudios con bario, sus tasas de sensibilidad y especificidad con el sistema rápido de identificación de sangre sospechosa (SBIS, por su sigla en inglés) fueron bajas, en una serie que incluyó 7 pacientes con carcinoides. Por tanto, aún es necesaria una revisión completa al respecto.<sup>93,94</sup>

*Ecografía endoscópica:* La ecografía endoscópica es un método muy sensible para detectar tumores carcinoides del estómago y duodeno y es superior a la ecografía convencional, en particular para la detección de pequeñas lesiones localizadas en la pared intestinal, ya que puede detectar lesiones lumbinales de sólo 2 a 3 mm de tamaño.<sup>95,96</sup>

También es muy útil para evaluar carcinoides de recto antes de la cirugía. La ecografía endoscópica puede determinar en forma precisa el tamaño tumoral, la profundidad de la invasión y la presencia o ausencia de metástasis ganglionares pararectales. También sumada a otras técnicas de estudio, confiere información importante respecto de la elección del tratamiento.<sup>97-99</sup>

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci S, Root RK (eds). Harrison's principles of internal medicine (12th ed), New York: McGraw Hill, 1991.
2. Oberndorfer S. Karzinoid tumoren des dunndarms. Frank Z Pathol 1907; 1:426-429.
3. Gosset A, Masson P. Tumeurs endocrines de l'appendice. Presse Med 1914; 22:237-240.
4. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. Lancet 1963; 1:238-239.
5. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. Cancer 1997; 79:813-829.
6. Newton JN, Swerdlow AJ, Dos Santos Silva IM et al. The epidemiology of carcinoid tumours in England and Scotland. Br

- J Cancer 1994; 70:939-942.
7. Lu Cortez L, Clemente C, Puig V, Mirada A. Carcinoid tumor. An analysis of 131 cases. *Rev Clin Esp* 1994; 194:291-293.
  8. Soga J. Carcinoids of the rectum: An evaluation of 1271 reported cases. *Surg Today* 1997; 27:112-119.
  9. Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1976; 84:322-330.
  10. Zirbes TK, Lorenzen J, Baldus SE et al. Apoptosis and expression of bcl-2 protein are inverse factors influencing tumour cell turnover in primary carcinoid tumours of the lung. *Histopathology* 1998; 83:123-128.
  11. Przygodzki RM, Finkelstein SD, Langer JC et al. Analysis of p53, K-ras-2 and C-raf-1 in pulmonary neuroendocrine tumors. Correlation with histological subtype and clinical outcome. *Am J Pathol* 1996; 148:1531-1541.
  12. Dong Q, Debelenko LV, Chandrasekharappa SC et al. Loss of heterozygosity at 11q13: analysis of pituitary tumors, lung carcinoids, lipomas and other uncommon tumors in subjects with familial multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(5):1416-1420.
  13. Debelenko LV, Brambilla E, Agarwal SK et al. Identification of MEN1 gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung. *Hum Mol Genet* 1997; 6:2285-2290.
  14. Brambilla E, Negoescu A, Gazzeri S et al. Apoptosis-related factors p53, bcl2 and bax in neuroendocrine lung tumors. *Am J Pathol* 1996; 149:1941-1952.
  15. Werner P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954; 16:363-371.
  16. Sagara M, Sugiyama F, Horiguchi H et al. Activation of the nuclear oncogenes N-myc and c-jun in carcinoid tumors of transgenic mice carrying the human adenovirus type 12 E1 region gene. *DNA Cell Biol* 1995; 14:95-101.
  17. Cheng JY, Sheu LF, Meng CL, Lin JC. Expression of p53 protein in colorectal carcinoids. *Arch Surg* 1996; 131:67-70.
  18. Neary PC, Redmond PH, Houghton T, Watson GR, Bouchier-Hayes D. Carcinoid disease: review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:349-362.
  19. Azzoni C, Doglioni C, Viale G et al. Involvement of bcl-2 oncoprotein in the development of enterochromaffin like cell gastric carcinoids. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:433-441.
  20. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998; 352(9130):799-805.
  21. Jakobovitz O, Nass D, DeMarco L et al. Carcinoid tumors frequently display genetic abnormalities involving chromosome 11. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3164-3167.
  22. Walch AK, Zitzelsberger HF, Aubele MM et al. Typical and atypical carcinoid tumors of the lung are characterized by 11q deletions as detected by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 1998; 153:1089-1098.
  23. Debelenko LV, Zhuang Z, Emmert-Buch MR et al. Allelic deletions on chromosome 11q13 in multiple endocrine neoplasia type 1-associated and sporadic gastrinomas and pancreatic endocrine tumors. *Cancer Res* 1997; 57:2238-2243.
  24. Tonnie H, Toliat MR, Ramel C et al. Analysis of sporadic neuroendocrine tumours of the enteropancreatic system by comparative genomic hybridization. *Gut* 2001; 48:536-541.
  25. Kytola S, Hoog A, Nord B et al. Comparative genomic hybridization identifies less of 18q22-qter as an early and specific event in tumorigenesis of midgut carcinoids. *Am J Pathol* 2001; 158:1803-1808.
  26. Kytola S, Nord B, Elder EE et al. Alterations of the SDHD gene locus in midgut carcinoids, Merkel cell carcinomas, pheochromocytomas and abdominal paragangliomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 34:325-332.
  27. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status on gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-1751.
  28. Lips CJ, Lentjes EG, Hoppener JW. The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. *Ann Clin Biochem* 2003; 40:612-627.
  29. Capelli C, Agosti B, Braga M et al. Von Recklinghausen's neurofibromatosis associated with duodenal somatostatinoma. A case report and review of the literature. *Minerva Endocrinol* 2004; 29:19-24.
  30. Mayoral W, Salcedo J, Al-Kawas F. Ampullary carcinoid tumor presenting as acute pancreatitis in a patient with Recklinghausen's disease: care report and review of the literature. *Endoscopy* 2003; 35:854-857.
  31. Vitale L, Lenzi L, Huntsman SA et al. Differential expression of alternatively spliced mRNA forms on the insulin-like growth factor 1 receptor in human neuroendocrine tumors. *Oncol Rep* 2006; 15: 1249-1256.
  32. Van Gompel JJ, Chen H. Insulin-like growth factor 1 signaling in human gastrointestinal carcinoid tumor cells. *Surgery* 2004; 136:1297-1302.
  33. Terris B, Scoazec JY, Rubbia L et al. Expression of vascular endothelial growth factor in digestive neuroendocrine tumours. *Histopathology* 1998; 32:133-138.
  34. Krishnamurthy S, Dayal Y. Immunohistochemical expressions of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor in gastrointestinal carcinoids. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:327-333.
  35. Facco C, La Rosa S, Dionigi A, Uccella S, Riva C, Capella C. High expression of growth factors and growth factor receptors in ovarian metastases from ileal carcinoids: an immunohistochemical study of 2 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122:828-832.
  36. Papouchado B, Erickson LA, Rohlinger AL et al. Epidermal growth factor receptor and activated epidermal growth factor receptor expression in gastrointestinal carcinoids and pancreatic endocrine carcinomas. *Mod Pathol* 2005; 18:1329-1335.
  37. Chaudhry A, Funa K, Oberg K. Expression of growth factor peptides and their receptors in neuroendocrine tumors of the digestive system. *Acta Oncol* 1993; 32:107-114.
  38. Vikman S, Essand M, Cunningham JL et al. Gene expression in midgut carcinoid tumors: potential targets for immunotherapy. *Acta Oncol* 2005; 44:32-40.
  39. Kidd M, Modlin IM, Mane SM, Camp RL, Eick J, Latich I. The role of genetic markers -NAP1L1, MAGE-D2 and MTA1- in defining small-intestinal carcinoid neoplasia. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:253-262.
  40. Saqi A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:394-404.
  41. Modlin IM, Kidd M, Pfragner R, Eick GN, Champaneria MC. The functional characterization of normal and neoplastic human enterochromaffin cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; [Epub ahead of print]
  42. Kunnimalaiyaan M, Traeger K, Chen H. Conservation of the Notch 1 signaling pathway in gastrointestinal carcinoid cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289:G636-642.
  43. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014:13-27.
  44. Plockinger U, Rindi G, Arnold R et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80:394-424.
  45. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach:

- Prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 1999; 116:532-542.
46. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. WHO International Classification of Tumours, ed. 2. Berlin, Springer, 1999, pp 61-67.
  47. Jensen R, Norton J. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg A, eds. Principles and practice of oncology, 5th ed. Philadelphia, Lippincott, 1996, pp 1704-1723.
  48. Kaltsas GA, Bresser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25:458-511.
  49. Tormey WP, FitzGerald RJ. The clinical and laboratory correlates of an increased urinary 5-hydroxyindoleacetic acid. *Postgrad Med J* 1995; 71:542-545.
  50. Feldman J, Lee E. Serotonin content of foods: effect of urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid. *Am J Clin Nutr* 1985; 42:639-643.
  51. Degg TJ, Allen KR, Barth JH. Measurement of plasma 5 hydroxyindoleacetic acid in carcinoid disease: an alternative to 24h urine collection. *Ann Clin Biochem* 2000; 37:724-726.
  52. Oberg K. Biochemical diagnosis of neuroendocrine GEP tumor. *Yale J Biol Med* 1997; 70:501-508.
  53. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P et al. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:55-58.
  54. Stridsberg M, Oberg K, Li Q, Engstrom U, Lundqvist G. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *J Endocrinol* 1995; 144:49-59.
  55. Eriksson B. Tumor markers for pancreatic endocrine tumors, including chromogranins, HCG-a and HCG-b. In: Mignon M, Jensen R, eds. *Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management*. Basel, Karger, 1995; 121.
  56. Watson RW, Schalken JA. Future opportunities for the diagnosis and treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7(Suppl.1):S8-S13.
  57. Granberg D, Stridsberg M, Seensalu R et al. Plasma chromogranin A in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2712-2717.
  58. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M et al. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 1997; 8:685-690.
  59. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: a comparison with neuron-specific enolase and the  $\alpha$ -subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82:2622-2628.
  60. Eriksson B, Arnberg H, Lindgren PG et al. Neuroendocrine pancreatic tumours: clinical presentation, biochemical and histological findings in 84 patients. *J Intern Med* 1990; 228:103-113.
  61. Nikou GC, Lygidakis NJ, Toubanakis C et al. Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoids in a series of 101 patients: the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues. *Hepatogastroenterology* 2005; 52:731-741.
  62. Stridsberg M, Eriksson B, Oberg K, Janson ET. A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *J Endocrinol* 2003; 177:337-341.
  63. Kidd M, Modlin IM, Mane SM, Camp RL, Shapiro MD. Q RT-PCR detection of chromogranin A: a new standard in the identification of neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg* 2006; 243:273-280.
  64. Turner GB, Johnston BT, McCance DR et al. Circulating markers of prognosis and response to treatment in patients with midgut carcinoid tumours. *Gut* 2006; [Epub ahead of print]
  65. Lauffer JM, Zhang T, Modlin IM. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:271-287.
  66. Shah GM, Shah RG, Veillette H, Kirkland JB, Pasiaka JL, Warner RR. Biochemical assessment of niacin deficiency among carcinoid cancer patients. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2307-2314.
  67. Dimitroulopoulos D, Xynopoulos D, Tsamakidis K et al. Scintigraphic detection of carcinoid tumors with a cost effectiveness analysis. *W J Gastroenterol* 2004; 10:3628-3633.
  68. Dimitroulopoulos D, Xinopoulos D, Tsamakidis K et al. The role of Sandostatin in treating patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:1245-1250.
  69. Krenning EP, Kooij PPM, Bakker WH et al. Radiotherapy with a radiolabelled somatostatin analogue [<sup>111</sup>In/DTPA/D/Phe<sup>1</sup>]-octreotide. *Ann NY Acad Sci* 1994; 733:496-506.
  70. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:781-793.
  71. Lebtahi R, Le Cloirec J, Houzard C et al. Detection of neuroendocrine tumors: <sup>99m</sup>Tc-P829 scintigraphy compared with <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigraphy. *J Nucl Med* 2002; 43:889-895.
  72. Schillaci O, Scopinaro F, Angeletti S et al. SPECT improves accuracy of somatostatin receptor scintigraphy in abdominal carcinoid tumors. *J Nucl Med* 1996; 37:1452-1456.
  73. Gopinath G, Ahmed A, Buscombe JR, Dickson JC, Caplin ME, Hilson AJ. Prediction of clinical outcome in treated neuroendocrine tumours of carcinoid type using functional volumes on <sup>111</sup>In-pentetreotide SPECT imaging. *Nucl Med Commun* 2004; 25:253-257.
  74. Krausz Y, Keidar Z, Kogan I et al. SPECT/CT hybrid imaging with <sup>111</sup>In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:565-573.
  75. Cwikla JB, Buscombe JR, Caplin ME et al. Diagnostic imaging of carcinoid metastases to the abdomen and pelvis. *Med Sci Monit* 2004; 10(Suppl.3):9-16.
  76. Banzo J, Abos MD, García S et al. Somatostatin receptor scintigraphy. When would a SPECT study be performed? *Rev Esp Med Nucl* 2003; 22:68-75.
  77. Ohrvall U, Westlin JE, Nilsson S et al. Intraoperative gamma detection reveals abdominal endocrine tumors more efficiently than somatostatin receptor scintigraphy. *Cancer* 1997; 80(Suppl. 12):2490-2494.
  78. Virgolini I, Patri P, Novotny C et al. Comparative somatostatin receptor scintigraphy using In-111-DOTA-Ianreotide and In-111-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide versus F-18-FDG-PET for evaluation of somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy. *Ann Oncol* 2001; 12(Suppl. 2):S41-S45.
  79. Hanson MW, Feldman JM, Blinder RA, Moore JO, Coleman RE. Carcinoid tumors: Iodine-131 MIBG scintigraphy. *Radiology* 1989; 172:699-703.
  80. Schnirer II, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid: A comprehensive review. *Acta Oncol* 2003; 42:672-692.
  81. Le Duc-Pennec A, Thol C, Cavarec M et al. Octreotide imaging plus bone scintigrams to optimally localize

- gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Clin Nucl Med 2003; 28:5-8.
82. Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). Gastroenterology 1997; 112:583-590.
83. Adams S, Baum RP, Hertel A, Schumm-Drager PM, Usadel KH, Hor G. Metabolic (PET) and receptor (SPET) imaging of well- and less well-differentiated tumours: comparison with the expression of the Ki-67 antigen. Nucl Med Commun 1998; 19:641-647.
84. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Drager PM, Usadel KH, Hor G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. Eur Nucl Med 1998; 25:79-83.
85. Orlefors H, Sundin A, Garske U et al. Wholebody (11)C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:3392-3400.
86. Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, Macke HR, Hofmann M, Haberkorn U. Evaluation of positron emission tomography imaging using [68Ga]-DOTA-D.Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [111In]-DTPAOC SPECT. First results in patient with neuroendocrine tumors. Mol Imaging Biol 2003; 5:42-48.
87. Seeman MD, Meisetschlaeger G, Gaa J, Rummeny EJ. Assessment of the extent of metastases of gastrointestinal carcinoid tumors using wholebody PET, CT, MRI, PET/CT and PET/MRI. Eur J Med Res 2006; 11:58-65.
88. Chuah SK, Hu TH, Kuo CM et al. Upper gastrointestinal carcinoid tumors incidentally found by endoscopic examinations. World J Gastroenterol 2005; 11:7028-7032.
89. Matsumoto T, Iida M, Suekane H, Tominaga M, Yao T, Fujishima M. Endoscopic ultrasonography in rectal carcinoid tumors: contribution to selection of therapy. Gastrointest Endosc 1991; 37:539-542.
90. Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB Jr, McMullen KM, Hicks TC, Timmcke AE. Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor. Dis Colon Rectum 1992; 35:717-725.
91. Ge ZZ, Hu YB, Xiao SD. Capsule endoscopy and push enteroscopy in the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding. Chin Med J (Engl) 2004; 117:1045-1049.
92. Coates SW Jr, DeMarco DC. Metastatic carcinoid tumor discovered by capsule endoscopy and not detected by esophagogastroduodenoscopy. Dig Dis Sci 2004; 49:639-641.
93. Hara AK, Leighton JA, Sharma VK, Fleischer DE. Small bowel: preliminary comparison of capsule endoscopy with barium study and CT. Radiology 2004; 230:260-265.
94. Signorelli C, Villa F, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, de Franchis R. Sensitivity and specificity of the suspected blood identification system in video capsule endoscopy. Endoscopy 2005; 37:1170-1173.
95. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. N Engl J Med 1992; 326:1721-1726.
96. Zimmer T, Ziegler K, Liehr RM, Stolzer U, Riecken EO, Wiedenmann B. Endosonography of neuroendocrine tumors of the stomach, duodenum and pancreas. Ann NY Acad Sci 1994; 33:425-436.
97. Matsushita M, Takakuwa H, Nishio A. Management of rectal carcinoid tumors. Gastrointest Endosc 2003; 58:641-642.
98. Hokama A, Oshiro J, Kinjo F, Saito A. Utility of endoscopic ultrasonography in rectal carcinoid tumors. Am J Gastroenterol 1996; 91:1289-1290.
99. Martínez Ares D, Souto Ruzo J, Varas Lorenzo MJ et al. Endoscopic ultrasound-assisted endoscopic resection of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. Rev Esp Enferm Dig 2004; 96:847-855.

---

## ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE TUBERCULOSIS ENTRE LOS TRABAJADORES DE LA SALUD DE HOSPITALES ARGENTINOS



Columnista Experto de SIIC  
**Dr. Domingo Juan Palmero**

Médico de Planta. Neumonología, Buenos Aires, Argentina

### Introducción

El riesgo de tuberculosis (TBC) entre los trabajadores de la salud (TS) fue sustancial en la era preantibiótica, pero declinó rápidamente a partir de 1950 con la introducción de esquemas terapéuticos eficaces y la tendencia decreciente de su incidencia en la población general. Estos cambios llevaron al relajamiento e incluso a la eliminación de las prácticas de control de infecciones intrahospitalarias referidas a TBC. En artículos previos a 1990 se comunicó una incidencia similar<sup>1</sup> o incluso menor<sup>2</sup> de TBC en el personal de salud respecto de la población general. Desde los inicios de la década de 1990 se vieron profundamente alterados los puntos de vista sobre TBC en los TS con la plena emergencia del HIV/sida y la consecuente reemergencia de la TBC y la aparición de brotes de TBC multirresistente (TBCMR) entre pacientes y TS.<sup>3,4</sup> En 1994, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estadounidenses publicaron las guías para el control de la transmisión de *Mycobacterium tuberculosis* en lugares de atención de la salud.<sup>5</sup> Esencialmente, las medidas de control incluyen la implementación de un plan de acción que contemple la identificación y tratamiento temprano de los casos de TBC, la prevención de la

diseminación de la enfermedad (aislamiento de los pacientes, medidas de protección ambiental y respiratoria) y una vigilancia activa de la aparición de nuevas infecciones y casos de la enfermedad en el personal de salud.

La República Argentina, un país de mediana incidencia de TBC, informó 12 079 casos nuevos de la enfermedad para 2004 (tasa de incidencia: 31.1/100 000), con 922 fallecimientos por la enfermedad en 2003 (tasa de mortalidad: 2.4/100 000).<sup>6,7</sup> Las publicaciones en revistas indexadas sobre TBC en TS argentinos son escasas, existen referencias sobre transmisión nosocomial de TBC al personal de salud en el Hospital Muñiz de la ciudad de Buenos Aires y el Hospital Paroissien de La Matanza, provincia de Buenos Aires;<sup>8-10</sup> por el contrario, la bibliografía internacional sobre transmisión de TBC a TS es abundante, especialmente en regiones o países de alta incidencia de la enfermedad.<sup>11-15</sup>

Con el objetivo de tener una aproximación al problema de la TBC en los TS de la República Argentina se efectuó una encuesta de alcance nacional en un grupo de hospitales públicos seleccionados al azar en los que se recabó información sobre los casos de la enfermedad en TS y las medidas de control existentes.

### Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en el cuatrienio 2001-2004 entre 16 hospitales públicos seleccionados al azar entre 60 instituciones con una dotación superior a las 50 camas, era condición para ingresar al estudio registrar más de 10 egresos por año con diagnóstico de TBC en el período estudiado. El estudio incluyó 8 hospitales de la ciudad de Buenos Aires y el conurbano bonaerense, área que concentra aproximadamente la mitad de los casos de TBC del país, y 8 del resto de las jurisdicciones. El seguimiento de los TS enfermos se efectuó el 30/6/05.

Se utilizó un formulario encuesta uniforme, que recabó información sobre: a) dotación de camas del hospital, b) número de TS (definidos como todas aquellas personas que cumplieron tareas remuneradas o no por lapsos superiores a un año dentro del hospital), c) egresos anuales de cada hospital con diagnóstico de TBC en la historia clínica y d) número de casos de TBC en los TS, edad, sexo, tareas desempeñadas, confirmación bacteriológica y pruebas de susceptibilidad (si fueron realizadas), comorbilidades y evolución. Por otra parte se investigaron algunas variables representativas de la aplicación de medidas de control: a) administrativas: catastro periódico de los TS, demora en la obtención de resultados de baciloscopia en los pacientes internados, internación de los casos de TBC en: salas generales, habitaciones individuales (sin medidas ambientales) o habitaciones de aislamiento (con medidas ambientales); b) ambientales: ventilación natural, extracción forzada de aire o filtrado de alta eficiencia, y c) utilización de protección respiratoria personal (respiradores N-95).

Se definió TBC multirresistente como aquella provocada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistente como mínimo a isoniácida y rifampicina.

Para cada hospital se consideró como dotación de camas, número de TS y egresos con diagnóstico de TBC el promedio del cuatrienio.

Se efectuaron los cálculos estadísticos mediante el *software* GraphPad InStat. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ .

### Resultados

Respondieron a la encuesta 15 hospitales, con un total de 3 819 camas de internación y una dotación de 15 276 TS. Su ubicación geográfica fue la siguiente: 3 de la ciudad de Buenos Aires, 5 del conurbano bonaerense (provincia de Buenos Aires) y 1 de cada una de las siguientes provincias: Jujuy, Chaco, Santa Fe, Entre Ríos, La Pampa, Río Negro y Tierra del Fuego. Durante el cuatrienio 2001-2004 egresaron de los hospitales encuestados 2 295 pacientes con diagnóstico de TBC.

En el período estudiado se diagnosticaron en los 15 hospitales 68 casos de TBC en TS, registrándose casos en todas las instituciones (desde 1 hasta 11); el promedio anual de TS enfermos fue de 17, lo cual arroja una tasa anual promedio de incidencia de TBC en TS de 111.3/100 000 (osciló entre 33.8 y 550.3/100 000). La edad promedio de los casos fue 43.5 años (DS: 1.1) y 44 (64.7%) fueron de sexo femenino.

Se calculó el *odds ratio* para TBC en TS en comparación con la tasa de incidencia en la población general para el cuatrienio (estimada en 31/100.000). Su resultado fue 3.58 (intervalo de confianza [IC] 95%: 2.40-5.33;  $p < 0.001$ ).

La actividad que desarrollaban los TS enfermos se describe en la tabla 1.

**Tabla 1. Actividad desarrollada en el hospital por los trabajadores de salud enfermos.**

Actividad en el hospital	Número de casos	Porcentaje
Enfermería	35	51,5%
Profesionales no médicos y técnicos	11	16,2%
Médicos	7	10,3%
Administrativos	6	8,8%
Limpieza	4	5,9%
Mantenimiento	3	4,4%
Camilleros	2	2,9%
Total	68	100%

Sesenta y cinco (95.6%) de los TS enfermos presentaron formas pulmonares de TBC, mientras que 3 (4.4%) fueron extrapulmonares. La confirmación baciloscópica fue realizada en 62 casos (91.2%), en tanto que 2 (3.1%) fueron diagnosticados por anatomía patológica (formas extrapulmonares: una pleural y una ganglionar periférica) y 4 (5.9%) realizaron tratamiento empírico. Cinco TS (8.1%) resultaron multirresistentes, habiéndose llegado al diagnóstico a través de las pruebas de susceptibilidad solicitadas por fracaso terapéutico (3 casos) o hechas de rutina al iniciar el tratamiento.

Respecto de las comorbilidades, 8 (11.7%) de los TS con TBC eran diabéticos y 3 (4.4%) eran HIV positivos.

La evolución de los 68 casos fue la siguiente: 61 (89.8%) dados de alta curados, 3 (4.4%) en tratamiento al cierre del estudio, 2 (2.9%) fallecidos (uno de ellos, multirresistente) y 2 (2.9%) con evolución desconocida.

Las medidas administrativas encuestadas mostraron los siguientes resultados: 1) demora en obtener la baciloscopia del paciente internado: 1 a 3 días (promedio: 1.5); 2) lugar de internación de los casos de TBC sospechada o confirmada: se visualiza en la tabla 2; 3) control periódico de los TS: 2 hospitales, uno de ellos comenzó a realizar encuesta tuberculínica en 2004.

**Tabla 2. Lugar de internación de los casos sospechosos o confirmados de TB en 15 hospitales argentinos.**

Tipo de internación	Número	Porcentaje
1-Sala general exclusivamente	1	6,7 %
2-Habitaciones individuales	6	40,0%
3-Habitaciones de aislamiento	5	33,3%
Combinación de los anteriores*	3	20,0 %
Total	15	100 %

\*Según disponibilidad de camas en el establecimiento al momento de la internación.

Las medidas ambientales aplicadas se exponen en la tabla 3.

**Tabla 3. Medidas ambientales aplicadas en los lugares de internación de casos sospechosos o confirmados de TB en 15 hospitales argentinos:**

Medidas ambientales	Número de hospitales	Porcentaje
1-Ninguna	1	6,7%
2-Ventanas abiertas	7	46,6%
3-Extracción forzada de aire	4	26,7%
4-Filtrado HEPA*	1	6,7%
Opciones 3 + 4**	2	13,3%
Total	15	100 %

\*High efficiency particulate air filtration

\*\*según disponibilidad de camas al momento de la internación.

Las medidas de protección respiratoria personal adoptadas por los TS que atendían casos de TBC en los 15 hospitales encuestados fueron: respiradores N-95, 9 (60.0%); máscaras quirúrgicas, 4 (26.7%); ninguna protección respiratoria, 2 (13.3%).

No existió correlación entre incidencia de TBC en TS y egresos por TBC de cada hospital (coeficiente r de Spearman: -0.069; IC 95%: -0.57 a 0.47; p: 0.80). En cambio fue significativa la correlación entre la incidencia de TBC en TS y los hospitales que no empleaban medidas básicas de bioseguridad (coeficiente r de Spearman: -0.62; IC 95%: -0.86 a -0.15; p: 0.01).

### Discusión

La transmisión de TBC al personal de salud debería constituir una preocupación constante en los hospitales que asisten estos pacientes. Está relacionada con diversos factores, fundamentalmente la exposición por vía aérea. Se publicaron numerosos trabajos en todo el mundo relacionados con el tema, que demuestran tasas de enfermedad superiores a las de la población general y transmisión tanto de cepas sensibles como resistentes al personal de salud, especialmente en países de alta incidencia de TBC y de mediano o bajo grado de desarrollo como, por ejemplo, Malawi (3 600/100 000),<sup>11</sup> Rusia (741/100 000),<sup>12</sup> Perú (792/100 000),<sup>13</sup> Tailandia (536/100 000)<sup>14</sup> y Turquía (96/100 000).<sup>15</sup> También en situaciones poco frecuentes, como un hospital de pediatría<sup>16</sup> o como resultado del hallazgo de casos de TBC a través de la búsqueda del síndrome respiratorio agudo severo (SARS).<sup>17</sup> La transmisión intrahospitalaria fue documentada mediante técnicas de epidemiología molecular como el *fingerprinting* con RFLP IS-6110, especialmente en Estados Unidos y Europa, y los esfuerzos para su control en países desarrollados dieron los resultados esperados.<sup>3,4,18-20</sup>

La encuesta nacional motivo de este trabajo detectó en 15 hospitales argentinos 68 casos de TBC en TS, con una tasa de incidencia anual 3.7 veces superior a la tasa nacional. El significativo riesgo de padecer TBC en el grupo estudiado fue 3.58 veces superior al de la población general. La variabilidad de la incidencia en los distintos hospitales encuestados fue grande (desde 33.8 hasta 550.3/100 000, con una media de 111.3), pero siempre superior a la esperable en la población general.

Más de la mitad de los casos de TBC en TS se presentaron en personal de enfermería, que es el que más tiempo pasa en contacto con los pacientes. El predominio de casos en el sexo femenino seguramente estuvo relacionado con su mayor participación dentro del grupo más afectado. Los médicos se ubicaron terceros (después de otros profesionales y técnicos), con un 10% de los casos. Llama la atención encontrar personal no relacionado directamente con la atención de pacientes, como es el administrativo, lo que hace presumir exposición de todo el personal de los hospitales encuestados a la TBC. Otro aspecto a tener en cuenta es la edad promedio de los TS enfermos, superior a los 40 años y con escasa dispersión, un indicador de años de trabajo en contacto con la TBC sin adecuadas medidas de bioseguridad.

La confirmación bacteriológica en los TS enfermos fue superior a la media nacional (91.2% vs. 71%);<sup>6</sup> solamente 4 pacientes hicieron tratamiento empírico de la TBC.

La mayor parte de los TS enfermos con TBC evolucionaron favorablemente, con buena adhesión al tratamiento (89.8% de éxitos terapéuticos vs. 75.1% que informó el Programa Nacional de TBC

para 3 735 casos de TBC pulmonar bacilífera en el estudio de cohortes de 2002).<sup>21</sup>

La TBCMR ha sido posiblemente la mayor amenaza para los TS, dado su potencial mal pronóstico; justamente esta condición ha sido el desencadenante de la mayor preocupación de los TS a nivel gremial y de las autoridades sanitarias, lo que generó la aplicación de medidas de control de la diseminación intrahospitalaria de la enfermedad. La proporción de casos en los TS con esta forma de la enfermedad (8.1%) es preocupante, al compararla con la encuesta de multirresistencia 2003 (1.4%) del laboratorio de referencia de Micobacterias del ANLIS "Carlos G. Malbrán" (Dra. Lucía Barrera, comunicación personal). Asimismo, uno de los dos TS fallecidos fue por TBCMR.

La falta del control periódico (que es obligatorio por la ley laboral) de salud en los TS de los hospitales relevados es notoria. Solamente dos informaron hacerlo y uno de ellos comenzó recientemente con la aplicación de encuestas tuberculínicas en el personal de salud.

La epidemia de TBCMR asociada al sida en el Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, de Buenos Aires (que no resultó sorteado para esta encuesta), creó la necesidad de implementar medidas de control de la transmisión nosocomial de la TBC por primera vez en el país. Estas incluyeron habitaciones de aislamiento, medios de diagnóstico rápido de multirresistencia, provisión de fármacos de segunda línea y protección respiratoria personal<sup>22</sup> y sirvieron como base para su aplicación en otros centros de salud del país.

Independientemente de las medidas de bioseguridad, factores predisponentes para la TBC como la diabetes o la enfermedad HIV/sida, presentes en 16% de los TS con TBC, deberían motivar su exclusión de la asistencia de casos de TBC.

La investigación de la aplicación de medidas de control de la TBC evaluó la aplicación de medidas administrativas (demora en la baciloscopia), ambientales (internación de pacientes bacilíferos en habitaciones de aislamiento, ya sea con extracción forzada de aire o filtros HEPA) y de protección respiratoria personal (máscaras quirúrgicas para los pacientes y filtros N-95 para los TS). Ninguno de los 15 hospitales que respondieron a la encuesta informó una demora superior a los tres días en obtener el resultado de la baciloscopia del paciente internado.

Respecto de las medidas ambientales y de protección respiratoria personal, el espectro de resultados fue desde el hospital que no aplica ninguna, con internación de pacientes con TBC en salas generales y sin protección respiratoria del personal de salud, hasta cuatro instituciones que internan permanentemente sus casos en habitaciones de aislamiento y en los que se usa protección respiratoria con filtros N-95 para el personal de salud y máscaras quirúrgicas para los enfermos bacilíferos. La menor incidencia de TBC en TS en los hospitales que aplicaron medidas de bioseguridad (habitaciones de aislamiento con extracción forzada de aire o filtros HEPA + protección respiratoria personal con filtros N-95) fue estadísticamente significativa, como se aprecia en los resultados. Lamentablemente, en varias de las instituciones encuestadas las posibilidades de aislamiento se ven rebasadas en ocasiones por la cantidad de pacientes que deben forzosamente internar.

Otro aspecto a considerar respecto del aislamiento de los pacientes es que la legislación argentina no permite la restricción de la libertad del paciente bacilífero, lo cual lo habilita a deambular por el hospital si así lo desea, pese a las indicaciones en contrario del personal de salud y con las consecuencias imaginables. En 1993, la ciudad de Nueva York debió enmendar el código de salud para superar esta situación.<sup>23</sup> Siguiendo con el aspecto legislativo, a diferencia de España, en donde la TBC puede ser considerada una enfermedad profesional,<sup>24</sup> en la Argentina los TS enfermos suelen enfrentar dificultades para que se les reconozcan los aspectos legales-laborales de su enfermedad.

Los resultados de la encuesta nos permiten inferir que la transmisión nosocomial de TBC tuvo lugar en mayor o menor medida en todas las instituciones encuestadas; que la aplicación de las medidas de bioseguridad, aunque difícil en momentos por la cantidad de pacientes asistidos, genera una incidencia francamente inferior de TBC en los TS; por otra parte, pese a la preocupación del sector laboral de la salud ante la TBC, los controles periódicos son escasamente aplicados.

Aunque resulte estimulante que la Organización Panamericana de la Salud haya considerado a los TS implicados en la lucha antituberculosa como héroes sanitarios<sup>25</sup> hay que tener en cuenta que el derecho a la salud para todos también los incluye. La escasa o incompleta aplicación de medidas de control contra la diseminación aérea de la TBC en hospitales, así como la falta de un control de salud periódico vulneran este derecho. Es menester que los responsables de las políticas sanitarias y de la dirección y administración hospitalarias tengan en cuenta la aplicación efectiva de políticas de prevención de la transmisión de la TBC a los TS. Existen numerosas publicaciones referidas al

tema,<sup>5,26-28</sup> con aplicaciones concretas y de un costo relativamente bajo muchas de ellas, por lo que este trabajo pretende resaltar la necesidad imperiosa de implementar, reforzar o reformular los programas de control de infecciones hospitalarias en los aspectos preventivos de la transmisión de la tuberculosis y el control periódico de los trabajadores de la salud.

\* *Grupo de Trabajo Argentino en Tuberculosis en Trabajadores de Salud*: Raúl Alvarez (Programa de Tuberculosis, provincia de La Pampa), Beatriz Amigot (Programa de Tuberculosis, Rosario, provincia de Santa Fe), Cristina Chirico (Zona Sanitaria V, provincia de Buenos Aires), Alejandra Doval (Programa de Tuberculosis, provincia de Entre Ríos), Silvia Estrada (Programa de Tuberculosis, provincia de Jujuy), Miguel Feola (Hospital Durand, ciudad de Buenos Aires), Cristina Gaitán (Hospital Presidente Perón, Avellaneda, provincia de Buenos Aires), Claudio González (Hospital Ramos Mejía, Ciudad de Buenos Aires), Alejandra Guerra (Programa de Tuberculosis, provincia de Tierra del Fuego), Carlos Lotero (Programa de Tuberculosis, provincia del Chaco), María A. Martínez Cortizas (Hospital Fiorito, Avellaneda, provincia de Buenos Aires), Susana Nahabedian (Hospital Evita, Lanús, provincia de Buenos Aires), María C. Ortiz (Hospital Paroissien, La Matanza, provincia de Buenos Aires), Ana M. Putruele (Hospital de Clínicas General San Martín, ciudad de Buenos Aires), Sileny Wuelke (Programa de Tuberculosis, provincia de Río Negro).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Capewell S, Leaker AR, Leitch AG. Pulmonary tuberculosis in health service staff. Is it still a problem? *Tubercle* 1988; 69:113-8.
- 2 Price LE, Rutala WA, Samsa GP. Tuberculosis in hospital personnel. *Infect Control* 1987; 8:97-101.
- 3 Pearson ML, Jereb J, Frieden T, Crawford JT, Davis B, Dooley SW et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk for patients and health care workers. *Ann Intern Med* 1992; 117:191-6.
- 4 Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *N Eng J Med* 1995; 332:92-8.
- 5 Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health care facilities. *MMWR* 1994; 43:1-132.
- 6 Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "E. Coni". Situación de la tuberculosis. Republica Argentina, 2004. PRO.TB.DOC.TEC.04/05.
- 7 Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "E. Coni". Mortalidad por tuberculosis. República Argentina, 2003. PRO.TB.DOC.TEC06/05.
- 8 Palmero DJ, Albareda MA, Ruano SM, Waisman JL, Abbate EH, González Montaner LJ. Multidrug-resistant tuberculosis in health care workers in an infectious diseases hospital in Buenos Aires, Argentina, 1995-1997. *Int J Tub Lung Dis* 1998; 2(11):S193 (abstract).
- 9 Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, Barrera L, Capone L, Dambrosi A et al. Multidrug-resistant tuberculosis in HIV-negative patients, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:965-9.
- 10 Ortiz MC, Warley E, Acero E, Gravina E, Mendelson M, Sacks H, et al. Developing a program for control of nosocomial transmission of tuberculosis in a public hospital in Buenos Aires, Argentina: systematizing the unmanageable. 4th World Congress on TB, Washington DC, USA, 3-5 Junio 2002 (abstract).
- 11 Harries AD, Nyirenda TE, Banerjee A, Boeree MJ, Salaniponi FM. Tuberculosis in health care workers in Malawi. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1999; 93:32-5.
- 12 Dimitrova B, Hutchings A, Atun R, Drobniowski A, Marchenko G, Zakharova S et al. Increased risk of tuberculosis among health care workers in Samara Oblast, Russia: analysis of notification data. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:43-48.
- 13 Alonso-Echanove J, Granich R, Laszlo A, Chu G, Borja N, Blas R et al. Occupational transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to health care workers in a University Hospital in Lima, Peru. *Clin Infect Dis* 2001; 33:589-96.
- 14 Yanai H, Limpakarnjanarat K, Uthavivoravit W, Mastro TD, Mori T, Tappero JW. Risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease among health care workers, Chiang Rai, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7:36-45.
- 15 Cuhadasroglu C, Erelel M, Tabak L, Kilicaslan Z. Increased risk of tuberculosis in health care workers: a retrospective survey at a teaching hospital in Istanbul, Turkey. *BMC Infectious Diseases* 2002; 2:14 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/2/14> consultado el 5/8/05).
- 16 Lee EH, Graham PL 3rd, O'Keefe M, Fuentes L, Saiman L. Nosocomial transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in a children's hospital. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:89-92.
- 17 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nosocomial transmission of *Mycobacterium tuberculosis* found through screening for severe acute respiratory syndrome-Taipei, Taiwan, 2003. *MMWR* 2004; 53:321-2.
- 18 Brewer TF, Heymann SJ. Reducing the impact of tuberculosis transmission in institutions: beyond infection control measures [The George Comstock Lecture]. *Int J Tub Lung Dis* 1998; 2:S118-23.
- 19 Nardell E. Issues facing tuberculosis control in Europe. Nosocomial tuberculosis transmission. *Problems of health care workers*. *Scott Med J* 2000; 45:34-7.
- 20 Tudo G, González J, Gatell JM, Cayla JA, Martínez E, Navarro M et al. Detection of unsuspected cases of nosocomial transmission of tuberculosis by use of a molecular typing method. *Clin Infect Dis* 2001; 33(4):453-9.
- 21 Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "E. Coni". Tuberculosis en la República Argentina. Evaluación del tratamiento de los casos de tuberculosis pulmonar examen directo positivo. PRO.TB.Doc.Tec.04/04.
- 22 Waisman JL, Palmero DJ, Guemes Gurtubay JL, Videla JJ, Moretti B, Cantero M y col. Evaluación de las medidas de control adoptadas frente a la epidemia de tuberculosis multirresistente asociada al sida en un hospital hispanoamericano. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2006; 24(2):71-6.
- 23 Gasner MR, Maw KL, Feldman GE, Fujiwara PI, Frieden TR. The use of legal action in New York City to ensure treatment of tuberculosis. *N Engl J Med* 1999; 34:359-66.
- 24 Rodriguez Bayarri MJ, Madrid San Martín F. Tuberculosis pulmonar como enfermedad profesional. *Arch Bronconeumol*

2004; 40: 463-72.

25 Organización Panamericana de la Salud. Trabajadores de la salud, héroes en la lucha contra la tuberculosis.

[http://www.ops.org.ar/MNoti.asp?Id\\_Noticia=549](http://www.ops.org.ar/MNoti.asp?Id_Noticia=549) (Consultado 2/8/05).

26 World Health Organization. Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings, 1999. WHO/CDS/TB/99.269.

27 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 2002; 38: 441-51.

28 Caminero Luna JA. Medidas para el control de la transmisión de la tuberculosis y su importancia en la lucha antituberculosa. En: Caminero Luna JA. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas, Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), París, 2003, pp. 251-256.

---

Trabajos Distinguidos, Serie Clínica Médica, integra el Programa SIIC de Educación Médica  
Continuada