INFECCION POR HERPESVIRUS Y SU RELACION CON EL CANCER

Jarkov, Ucrania.
Este trabajo establece una relación entre la presencia de anticuerpos antiherpesvirus y el desarrollo de cáncer uterino.
Experimental Oncology *24:120-122, 2002*

Autores:
Martynov AV, Shmat'ko YV, Smelyanskaya MV y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:
Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology, AMS of Ukraine; Kharkov Regional Oncological Hospital, Jarkov, Ucrania.

Título original:
[Detection of Herpes Virus Type 1 Antigen in Lymphocytes and Tumor Tissue of Patients with Cancer of Uterus]
Título en castellano:
Detección de Antígenos Antiherpesvirus Tipo 1 en Linfocitos y Tejidos Tumorales de Pacientes con Cáncer de útero

Introducción
Estudios recientes han aportado datos sobre la persistencia del virus herpético en inmunocitos sin alteraciones citológicas visibles, así como evidencia de linfotrofismo, y demostrado la actividad carcinogénica de los herpesvirus. En células de neuroblastoma, la presencia de Herpes simple tipo 1 (HSV-1, *Herpes simplex virus type 1*) inhibe la apoptosis inducida por distintos factores, aun en ausencia de reproducción activa del virus.

El HSV-2 es capaz de inhibir la actividad y expresión de Fas ligando en células T, con lo cual éstas pierden su citotoxicidad.

La infección de células de neuroblastoma por citomegalovirus (CMV) se acompaña de alteraciones en el citoesqueleto y en el nivel de expresión de receptores de integrinas; de esta manera se promueve la movilidad y diseminación celular.

Luego de la incubación prolongada de células de neuroblastoma infectadas por CMV, éstas se volvieron resistentes al cisplatino y al etopósido, a pesar de que no se detectó ADN viral en las células. Pero después de usar ganciclovir para la inhibición de la replicación viral, se recuperó la susceptibilidad a drogas antitumorales.

El trabajo aquí presentado apuntó a revelar la existencia de antígenos del HSV-1 en linfocitos, eritrocitos y células tumorales de pacientes con cáncer de útero o fibromioma, comparándola con la observable en linfocitos y eritrocitos de pacientes con infección aguda por HSV sin signos de neoplasia.

Métodos
Las muestras fueron obtenidas de pacientes tratadas en el Hospital Oncológico Regional de Jarkov. Los 3 grupos constituidos se conformaron de la siguiente manera: el primero, 32 pacientes con cáncer primario de útero que no habían recibido ningún tratamiento; el segundo, 11 pacientes con fibromioma uterino; el tercero, de control, 30 pacientes con signos clínicos de infección por HSV y títulos elevados de anticuerpos anti HSV-1.

Durante el estudio no se utilizaron quimioterapia, radioterapia, tratamiento con inmunomoduladores ni antibióticos.

El diagnóstico y estadificación del cáncer de útero se realizó por examen de frotis de endometrio y mucosa del cérvix. Se hallaron 12, 14 y 6 pacientes en estadios I, II y III, respectivamente. Diecinueve casos correspondían a adenocarcinoma bien diferenciado, 8 eran moderadamente diferenciados, 3 poco diferenciados, 2 casos combinados con sarcoma uterino y 7 con fibrosarcoma. La estadificación se realizó con los sistemas TNM y FIGO.

El estudio se llevó a cabo en biopsias de tejido tumoral del endometrio, tejido normal de endometrio y miometrio adyacentes al tumor, muestras de nódulos fibromatosos, y eritrocitos y linfocitos obtenidos mensualmente durante 3 meses. La persistencia de HSV en linfocitos y células tumorales fue determinda por la presencia del antígeno HSV-1 tardío, detectado por inmunofluorescencia.

El resultado fue considerado positivo ante la detección de más de 5 células morfológicamente inalteradas, con fluorescencia verde intensa, en localizaciones típicas. Los resultados se calcularon sobre la base de la fórmula Fl = A-B/A, donde Fl es el índice de fluorescencia; A, el porcentaje de células no fluorescentes en el control; y B, el porcentaje de células no fluorescentes en el espécimen. Si Fl > 0.2, la reacción es cuantitativamente positiva.

Resultados
La determinación de antígenos del HSV-1 en pacientes con cáncer uterino mostró que aquellos se detectan en linfocitos en el 72% de los casos; en eritrocitos en el 66%; en tejido tumoral en el 50% y en tejidos normales adyacentes al tumor en sólo un 17%.

Deberá confirmarse la especificidad de la marcación de glóbulos rojos con anti HSV-1 para excluir la unión inespecífica de los antígenos con estructuras de membrana.

La mayoría de estas pacientes no tenían signos de infección por HSV, aunque en la anamnesis el antecedente de episodios de fiebre con erupción herpética fue positivo. En el grupo control, el antígeno se detectó en linfocitos de sólo el 23% de las participantes, a pesar de haber sido examinadas durante el período de infección aguda y su diagnóstico comprobado por inmunofluorescencia y ELISA en frotis de mucosa.

La comparación entre los 3 grupos reveló que la positividad en linfocitos en pacientes con fibromioma era 3 veces inferior que la del grupo con cáncer y 3.4 veces menor en eritrocitos. Los nódulos fibromatosos tenían una incidencia de antígeno 2.5 veces menor que los tejidos del primer grupo.

Discusión
Muchos datos apuntan hacia una correlación entre la persistencia de HSV en linfocitos y un marcado desequilibrio inmune en pacientes con cáncer. A menudo la infección no presenta signos clínicos y la terapia con inmunomoduladores sólo promueve la inmunosupresión.

La detección de antígenos anti HSV-1, concluyen los autores, es más frecuente en linfocitos de mujeres con cáncer que con fibromioma de útero. El hecho parece determinar alteración de las funciones de esas células, con inhibición de su actividad citotóxica. De este modo, los herpesvirus podrían ejercer considerable influencia sobre el desarrollo de tumores y su interacción con el sistema inmune.

COMPARAN LA EVOLUCION DEL TRAUMATISMO CEREBRAL EN PACIENTES DE DISTINTA EDAD

Glasgow, Reino Unido.
Las personas de 65 años o más tienen, en comparación con los sujetos más jóvenes, evolución más desfavorable luego del traumatismo intracraneal complicado con hematoma.
British Medicine Journal *325:1001, Nov 2002*

Autores:
Munro PT, Smith RD y Parke TR

Institución/es participante/s en la investigación:
Accident and Emergency Department, Southern General Hospital, Glasgow, Reino Unido.

Título original:
[Effect of Patient's Age on Management of Acute Intracranial Haematoma: Prospective National Study]
Título en castellano:
Efecto de la Edad del Enfermo en el Manejo de los Hematomas Intracraneales Agudos: Estudio Nacional Prospectivo

Introducción
El trauma cerebral importante se asocia con mortalidad más alta en personas de 65 años o más. Se ha sugerido que en pacientes ancianos, con 8 puntos o menos en la escala de coma de Glasgow, se tiende a indicar un tratamiento menos agresivo. Sin embargo, los autores recuerdan que hasta el 60%

de estos enfermos tienen recuperación completa sin demandar mayores recursos que los pacientes jóvenes.

En Escocia, la edad parece ser un factor pronóstico independiente en el abordaje de sujetos con trauma craneano. En el trabajo actual los autores comparan el tratamiento en ambos casos y establecen los elementos que influyen en la conducta terapéutica.

Métodos

En forma prospectiva se analizaron datos del *Scottish Trauma Audit Group,* una organización central destinada a mejorar el manejo de enfermos con traumatismos craneoencefálicos. Las lesiones se clasifican según la escala abreviada de lesiones, modificada en 1990. La evolución se mide en sobrevida hasta el alta o hasta tres meses de internación como máximo. El grupo de auditoría también tiene en cuenta nueve posibles enfermedades intercurrentes: patología cardiovascular, respiratoria, del sistema nervioso central, diabetes, insuficiencia renal, neoplasias, alcoholismo, trastornos psiquiátricos y abuso de drogas.

Se comparó la evolución de enfermos de 13 a 64 años y de 65 años o más. Durante el período de estudio, entre 1997 y 2000, participaron 25 hospitales escoceses que asistieron a 3 051 enfermos con diagnóstico de traumatismo craneal grave (puntaje de 3 a 6 en la escala abreviada). El análisis actual se limita a enfermos con hematoma extradural o con hematoma subdural agudo.

Resultados

Entre los 3 051 enfermos, 1 227 presentaban lesiones como para ser incluidos en la evaluación. Se excluyeron pacientes con otras lesiones cerebrales graves (puntaje de 4 o más en la escala).

Así, la cohorte final estuvo integrada por 527 sujetos, 416 de menos de 65 años y 111 de más de 65 años.

Los índices de sobrevida y de derivación a la unidad neuroquirúrgica fueron significativamente inferiores en sujetos de 65 años o más (el índice de sobrevida fue de 83% *versus* 99% en lesiones extradurales y del 66% y 92% en hematomas subdurales agudos, respectivamente). Las diferencias fueron independientes de otros factores que contribuyen con la sobrevida y la derivación, tales como el tamaño del hematoma, otras lesiones extracraneales graves y el estado clínico.

No se registraron diferencias significativas según la edad en la proporción de enfermos con bajo puntaje en la escala de coma de Glasgow, lesión extracraneal grave o con grandes hematomas. La hipotensión o la hipoventilación -que pudieron haber imposibilitado la derivación- no fueron situaciones más frecuentes en pacientes de más edad.

Los enfermos de 65 años o más presentaron, más comúnmente, patologías subyacentes. Luego de la exclusión de las interacciones no significativas entre edad y enfermedades intercurrentes, cuatro resultados mantuvieron su importancia y el valor predictivo de derivación a la unidad de cuidados intensivos neurológicos. Entre los pacientes de más edad fue más probable que presentaran patologías preexistentes y hematoma subdural; en tanto que para los enfermos con patologías subyacentes fue más frecuente que tuvieran hematoma subdural que extradural y en los sujetos de más edad fue menos probable la derivación a la unidad de cuidados intensivos neurológicos aun después del ajuste según el tipo de hematoma y las enfermedades subyacentes.

Los autores recuerdan que el diagnóstico precoz de daño cerebral es particularmente importante en los sujetos de más edad, por lo que es razonable suponer que, en ellos, la tomografía computada se realiza en forma más rápida. En esta parte del análisis se incluyeron todos los enfermos sometidos a tomografía computada (n: 1 534). El tiempo promedio que transcurrió hasta la realización del estudio fue de 2.3 horas en pacientes de menos de 65 años y de 2.7 horas en sujetos de 65 años o más ($p = 0.001$).

En forma global, el 30% de los individuos de 65 años o más no fueron sometidos a tomografía computada dentro de las 6 horas de llegados a la sala de emergencias (el porcentaje en pacientes más jóvenes fue del 21%).

Entre los sujetos derivados, no se detectaron diferencias significativas en el porcentaje sometido a intervención en ambos grupos (52% en sujetos de menos de 65 años *versus* 39% en los pacientes de más edad). El 77% de los individuos de más edad sometidos a cirugía sobrevivió.

La intervención neurológica rápida es esencial en enfermos ancianos; sin embargo, no se constató que la cirugía se efectuara antes en los pacientes de más edad.

Discusión

El estudio multicéntrico de 4 años confirma resultados de investigaciones previas similares que mostraron que los enfermos de 65 años o más con trauma craneal tienen evolución más desfavorable que los individuos más jóvenes. Entre los primeros resultó menos probable la derivación a la unidad neuroquirúrgica aunque la tasa de cirugía -en los sujetos derivados- fue similar en ambos grupos de edad. La edad fue el factor de mayor importancia para la derivación, aun luego de considerar el tamaño del hematoma, la incidencia de las lesiones extracraneales graves y los parámetros fisiológicos en el momento de la internación (incluido el nivel de conciencia). Asimismo, aunque la prevalencia de patologías concomitantes fue mayor entre enfermos de más edad, la edad influyó de manera independiente luego de efectuar el ajuste según esta variable.

Los hallazgos ponen de manifiesto diferencias claras en el tipo de manejo y en el índice de derivación de pacientes con traumatismo craneal, según la edad, fenómeno que indudablemente debe ser revertido.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes factores es el de mayor influencia en el índice de derivación de pacientes con traumatismo de cráneo a la unidad neuroquirúrgica?

A. Tipo de hematoma.
B. Tamaño del hematoma
C. Gravedad de las lesiones extracraneales.
D. Edad del enfermo.

Respuesta Correcta

LA IRA Y EL EJERCICIO FISICO MODERADOS DESENCADENAN ARRITMIAS VENTRICULARES EN GRUPOS DE RIESGO

Filadelfia, EE.UU.
La ira y la actividad física moderada inducen la activación del sistema nervioso simpático y el desarrollo de arritmias ventriculares.
Circulation *106:1800-1805, Oct 2002*

Autores:
Lampert R, Joska T, Burg MM y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:
Yale University School of Medicine, New Haven; Darmouth College, Hanover; Drexel University College of Medicine, Filadelfia, EE.UU.

Título original:
[Emotional and Physical Precipitantes of Ventricular Arrhythmia]
Título en castellano:
Precipitantes Emocionales y Físicos de Arritmia Ventricular

Introducción

La muerte súbita cardíaca siempre ha estado vinculada con emociones fuertes; informes revelan el desarrollo de paro cardíaco o muerte súbita frente a la tristeza, el miedo o la ira.

Asimismo, estudios epidemiológicos indican que la incidencia de muerte súbita aumenta en poblaciones que experimentan desastres emocionalmente desvastadores como terremotos o guerras. La muerte súbita también está vinculada con el ejercicio enérgico, especialmente en individuos menos activos. Tanto la actividad física como las emociones aumentan la activación del sistema nervioso simpático. La isquemia o las arritmias podrían actuar de vínculo fisiológico entre estos factores, las catecolaminas y la muerte súbita. Sin embargo, todavía no se investigó de manera sistemática si el esfuerzo físico y emocional puede desencadenar arritmias potencialmente mortales, y en caso afirmativo, con qué frecuencia. Para determinar si los factores emocionales y físicos pueden producir arritmias ventriculares en sujetos con desfibriladores cardioversores implantables

(DCI), los autores estudiaron los eventos y emociones que precedieron a episodios de taquicardia o fibrilación ventricular.

Métodos
La muestra incluyó a 277 portadores de DCI para el tratamiento de arritmias ventriculares clínicas o inducibles. Los participantes completaron un diario estructurado donde anotaron sus actividades y estados de ánimo. El documento incorporó una escala de clasificación de intensidad para evaluar los niveles de ira, ansiedad, preocupación, tristeza, alegría y sentimientos de desafío, interés y mantenimiento del control. El diario también incluyó una lista de actividades específicas clasificadas en 5 niveles de intensidad física. Los pacientes debieron completar una página correspondiente a los 15 minutos previos a experimentar choque desfibrilador y al lapso comprendido entre los 15 minutos y las 2 horas posteriores al episodio. Como control, los pacientes completaron una segunda hoja del diario para un período que correspondiera al mismo día de la semana y momento en que recibieron el choque, una semana después. Por otra parte, la información almacenada en el DCI permitió determinar el ritmo cardíaco al momento de estos episodios. El análisis comprendió la comparación de los estados de ánimo y actividad física durante los períodos de estimulación eléctrica y control, así como la asociación independiente de las variables estudiadas con los episodios de arritmia.

Resultados
Un total de 61 pacientes registraron 187 choques desfibriladores en el lapso de 3 años. La ira moderada se detectó en el 15% de los momentos prechoque, en el 3% de los períodos de control y en el 1% de ambos. El análisis reveló que la ira estuvo significativamente asociada con la actividad del DCI. La ira intensa se detectó en el 8% de los períodos prechoque y el 1% de los de control. Por otra parte, la ansiedad se asoció de manera significativa con el estímulo eléctrico en el pre y poschoque.

Finalmente, los autores no encontraron diferencias en los niveles de los otros estados de ánimo en los períodos de estudio y control. Además, las actividades específicas que precedieron al choque abarcaron conducción de automotores, discusiones, participación en juegos de azar y recepción de malas noticias. El registro de actividad física enérgica fue poco frecuente durante los períodos prechoque y control, y no se asoció de manera significativa con el desarrollo de arritmias. Los pacientes se encontraban realizando ejercicio entre leve y moderado en los 15 minutos que precedieron al 53% de los choques y en el 32% de los períodos de control. La actividad física se asoció con el período prechoque independientemente de las emociones, sin interacción entre actividad y emoción. Las acciones registradas con mayor frecuencia en los 15 minutos previos al estímulo eléctrico incluyeron marcha lenta, actividad física en el trabajo, marcha enérgica y actividad recreativa. Por último, la actividad en el período poschoque no difirió entre los períodos prechoque y control.

Conclusión
Los autores comprobaron que niveles moderados de ira y de actividad física pueden desencadenar episodios de fibrilación o taquicardia ventricular en sujetos con antecedentes o riesgo de arritmia. Los presentes hallazgos indican que incluso la actividad modesta y cotidiana induce la activación del sistema nervioso simpático como para desencadenar eventos cardiovasculares. La profundización de estos hallazgos, finalizan, permitirá el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a la prevención de estos eventos cardiovasculares.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué emoción está significativamente asociada con el desarrollo de arritmias ventriculares en pacientes de riesgo?

A. Ira.
B.Ansiedad.
C. Tristeza.
D. Alegría.

Respuesta Correcta

DETERMINAN LA DURACION DEL TRATAMIENTO EN LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Göttingen, Alemania.
La evidencia global apunta a que el tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad debe mantenerse en forma prolongada luego de la remisión completa de los síntomas.
European Neuropsychopharmacology (The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology) *12(S3): S159, 2002*

Autor:
Bandelow B

Institución/es participante/s en la investigación:
University of Göttingen, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Göttingen, Alemania.

Título original:
[How Long to Treat Anxiety Disorders?]
Título en castellano:
¿Cuánto Debe Durar el Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad?

Introducción
Cada vez se reconoce más que el trastorno de ansiedad es una patología crónica y recurrente. De allí la necesidad de considerar la evolución y el tratamiento a largo plazo.

Aún existe preocupación en relación con el momento oportuno para interrumpir el tratamiento luego de la remisión.

En el artículo, el autor revisa datos de estudios prolongados en pacientes con trastornos de ansiedad -crisis de angustia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de ansiedad social (TAS), trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y síndrome de estrés postraumático (SEPT).

Evolución de los trastornos de ansiedad
La edad de inicio varía según la patología. En el TAS, el comienzo suele ser entre los 15 y 16 años mientras que el TOC se inicia durante la adolescencia o en adultos jóvenes. La crisis de angustia se observa inicialmente entre los 23 y los 29 años y el TAG se manifiesta luego de los 25 años. En mujeres y hombres, la incidencia de TAG aumenta considerablemente luego de los 35 y 45 años, respectivamente.

Sin embargo, los estudios han mostrado que la mayoría de los pacientes que consultan por trastorno de ansiedad tienen aproximadamente 36 años. Sólo una minoría tiene más de 50 años en el momento de la primera consulta, lo cual sugiere la posibilidad de remisión espontánea entre la cuarta y la quinta décadas de la vida.

Entre los 20 años y los 50 años, la mayor parte de los enfermos necesita tratamiento crónico, ya que dichos trastornos tienen un curso de recidiva y remisión. Los estudios de seguimiento indicaron que un elevado porcentaje de individuos con trastorno de ansiedad aun recibe tratamiento farmacológico luego de muchos años. A su vez, el índice de recaída es elevado entre los pacientes que interrumpen la terapia.

Estudios controlados a largo plazo
Muchos estudios de este tipo demostraron que la mejoría puede persistir cuando se administran fármacos en forma prolongada.

En la crisis de angustia, tres ensayos evaluaron la eficacia a largo plazo de los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y de los antidepresivos tricíclicos (ADT). En una investigación a largo plazo, el citalopram y la clomipramina mantuvieron su eficacia al año. En otro trabajo, se administró paroxetina y clomipramina durante 48 semanas, período durante el cual el beneficio se mantuvo constante. En un estudio comparativo de 50 semanas, la fluoxetina y la imipramina se asociaron con un elevado índice de remisión, sin diferencias significativas entre los fármacos. En TAG se comprobó la eficacia de la venlafaxina en dos estudios de 6 meses.

En enfermos con trastorno de ansiedad social se confirmó la eficacia de la sertralina y de la paroxetina. Asimismo, en un estudio de 24 semanas de duración, la moclobemida fue superior al placebo.

Se publicaron varios trabajos controlados de un año de duración, en relación con el tratamiento del TOC. En ellos, la sertralina, la fluoxetina y la clomipramina mostraron la misma eficacia.

Asimismo, en estudios de prevención de recidivas, el índice de recaída fue significativamente inferior en pacientes asignados a sertralina en comparación con placebo.

En todas las investigaciones se confirmó la eficacia a largo plazo de los ISRS, ADT e inhibidores de la capatación de serotonina y noradrenalina. La tolerancia a los nuevos antidepresivos fue excelente. Habitualmente, en los estudios a largo plazo se prescriben las mismas dosis que las que se utilizan en la fase aguda de la terapia.

Duración de los beneficios de la terapia cognitiva de comportamiento Las opciones terapéuticas en los trastornos de ansiedad incluyen también las terapias psicológicas. En estudios de comparación, la terapia cognitiva de comportamiento y el tratamiento psicofarmacológico fueron similares en eficacia, aunque en la mayoría de los casos, la combinación fue más eficaz que cualquiera de las modalidades en forma exclusiva.

Se considera que la terapia cognitiva y de comportamiento se asocian con un beneficio persistente a lo largo del tiempo, lo cual podría representar una ventaja en comparación con la terapia farmacológica. No obstante, no hay aval científico suficiente para esta creencia.

Sólo dos estudios pudieron demostrar que la terapia psicológica mantiene la eficacia a lo largo del seguimiento. En cambio, otros trabajos no mostraron esta superioridad en relación con placebo o con el tratamiento farmacológico. La evidencia en conjunto sugiere que la mayoría de los pacientes debe ser tratada en forma prolongada, hasta que el trastorno desaparezca espontáneamente en años posteriores de la vida.

Duración del tratamiento farmacológico
Luego de la remisión de los síntomas muchos enfermos desean interrumpir inmediatamente el tratamiento. Sin embargo, en forma similar a lo que ocurre en la depresión mayor, se recomienda que la terapia se mantenga por meses aun después de la remisión completa.

Aunque no hay evidencia suficiente a partir de estudios controlados a largo plazo, muchos consensos recomendaron que el tratamiento debe mantenerse durante 12 a 24 meses en todos los trastornos de ansiedad.

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