Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Colección Trabajos Distinguidos Serie Cirugía

Volumen 2, Número 4, Octubre 2004

Resúmenes SIIC

ANALIZAN SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA INTERNACION DOMICILIARIA PARA LAS EXACERBACIONES DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA

Reino Unido

Los esquemas de internación domiciliaria constituyen una alternativa segura y efectiva para pacientes seleccionados con exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

BMJ 329(7461):315-318, Ago 2004

Autores:
Ram FS, Wedzicha JA, Wright J y Greenstone M
Institución/es participante/s en la investigación:
National Collaborating Centre for Women and Children's Health, Academic Respiratory Medicine; St Bartholomew's and Royal London School of Medicine and Dentistry; Department of Epidemiology and Public Health Medicine, Bradford Hospitals, NHS Trust, West Yorkshire; Medical Chest Unit, Castle Hill Hospital, Cottingham, Reino Unido

Título original:
[Hospital at Home for Patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review of Evidence]
Título en castellano:
Internación Domiciliaria para Pacientes con Exacerbaciones Agudas de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Revisión Sistemática de la Evidencia

Introducción

En el Reino Unido, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es responsable de más de 90 000 internaciones por año. Se estima que la duración media de la estadía hospitalaria para las exacerbaciones agudas de la EPOC (EAEPOC) es de 11 días. L as EAEPOC constituyen las causas más comunes de internación por patología respiratoria y explican casi el 10% de todos las hospitalizaciones por enfermedades agudas en el Reino Unido. El costo de una internación típica se estimó en 3 000 libras. El *Ro yal College of Physicians of London* recomendó que pacientes seleccionados con EAEPOC sean tratados en su hogar. La mortalidad debido a las exacerbaciones se relaciona estrechamente con el grado de hipercapnia y acidosis y la existencia de comorbilidades, por ello los enfermos sin estas características serían pasibles de internación domiciliaria. Los autores realizaron una revisión sistemática a fin de evaluar la eficacia de las internaciones domiciliarias en comparación con la hospitalización en pacientes con EAEPOC.

Material y métodos

Se incluyeron en la revisión, los diferentes estudios controlados que evaluaron a los pacientes con EAECOP atendidos en el departamento de emergencias y que dentro de las 72 horas asignados al azar a dos grupos: internación domiciliaria u hospitalización. Los criterios de exclusión en cuanto a las características de los enfermos fueron: alteración en el nivel de conciencia, confusión aguda, cambios agudos radiográficos o electrocardiográficos, pH arterial < 7.35 o comorbilidades. Los individuos asignados a internación domiciliaria debían estar bajo el cuidado de una enfermera especialista en patología respiratoria y bajo supervisión del equipo médico del hospital. Los

ensayos se identificaron mediante una búsqueda bibliográfica en las bases de dato s *Cochrane*, *Science Citation Index, Embase, Medline, UK National Research Register, Web of Science*, sitios en la web de las principales revistas de enfermedades respiratorias y las publicaciones de la *European Respiratory Society, Americ an Thoracic Society, British Thoracic Society* y *Thoracic Society of Australia and New Zealand*, sin restricciones de idioma y con una fecha límite correspondiente a mayo de 2003. Además, se contactó a expertos sobre el tema a fin de obtener los estudios no publicados. Dos investigadores en forma independiente seleccionaron los ensayos y evaluaron la calidad metodológica. En cuanto a la metodología estadística, todos los datos se recogieron mediante formularios estandarizados. En los casos en que fue posible, se tomó contacto con los autores de cada ensayo para verificar la exactitud de los datos y obtener más información . Se combinaron los datos de todos los estudios. Para las variables continuas, se combinaron los datos mediante el modelo de efecto fijo con la determinación de la media y los intervalos de confianza del 95% (IC), mientras que para las variables discreta s, se calculó el riesgo relativo de efecto fijo (RR) y los IC. La heterogeneidad entre las estimaciones conjuntas se examinó mediante el método de DerSimonian y Laird. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron siete estudios controlados y aleatorizados. Dos investigadores estuvieron completamente de acuerdo con la calidad e inclusión de los ensayos. Todos excepto tres estudios informaron adecuadamente los abandonos. Los ensayos incluidos informaron las medidas de resultados dos a tres meses después de la exacerbación inicial. Todos los estudios con 754 participantes brindaron datos sobre las tasas de readmisión hospitalarias. Estas no fueron significativamente diferentes entre los grupos de internación domiciliaria *versus* internación nosocomial (RR 0.89, IC 0.72-1.12). Seis ensayos con 729 participantes informaron datos sobre la mortalidad. La mortalidad no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos (RR 0.61, IC 0.36-1.05). Seis estudios comunicaron datos sobre el número de pacientes que se presentaron con EAEPOC. Estos seis ensayos examinaron un total de 2 786 pacientes con EAEPOC, 744 (26.7%) de los cuales cumplieron los criterios de inclusión. Cuatro estudios informaron datos sobre los análisis de costos, los cuales demostraron un sustancial ahorro con la internación domiciliaria. Dos de ellos encontraron un ahorro con la internación domiciliaria (533 libras [975 dólares, 807 euros] por paciente) comparado con la hospitalización (649 libras [1 188 dólares, 967 euros] por paciente). Otro ensayo demostró que la media de los costos de atención para la internación domiciliaria fue casi la mitad de la correspondiente a la hospitalización (877 libras *versus* 1 753 libr as, respectivamente), con un ahorro de 433 días de cama/año. Otro estudio más evidenció un ahorro de 201 días de cama/año con la internación domiciliaria.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que en esta revisión no encontraron diferencias significativas entre la internación domiciliaria y la hospitalización en cuanto a las tasas de readmisión y mortalidad dos a tres meses después de una exacerbación inicial de EPOC. Esto sugiere que pacientes seleccionados con EAEPOC que concurren a la guardia pueden ser tratados de manera segura y exitosa en su domicilio con el soporte adecuado de enfermeras especializadas y un equipo multidisciplinario. Cuatro ensayos informaron u n sustancial ahorro en los costos y ocupación de camas con los esquemas de internación domiciliaria. Estos estudios no incluyeron los días de fin de semana en sus análisis, lo cual pudo haber subestimado los costos. También hay una posibilidad de sesgo d e publicación por la cual se pudieron haber pasado por alto estudios no publicados con resultados negativos, aunque los autores refieren haber realizado una búsqueda bibliográfica sistemática a fin de identificar todos los estudios potencialmente relevantes. Esta estrategia pudo haber minimizado cualquier sesgo. Como limitaciones de esta revisión señalan: la dificultad para comparar los esquemas de internación domiciliaria por las diferencias en las intervenciones y el modo de incorporar a los pacientes; la escasez de datos sobre los costos que no permite extrae r conclusiones; la inclusión de medidas de resultados distantes (tasas de readmisión, mortalidad) lo que no permitió obtener información sobre la rapidez de la recuperación después de las exacerbaciones agudas. Por otro lado, esta revisión indica que la internación domiciliaria no constituye una opción válida para la mayoría de los pacientes con EAEPOC debido a que sólo uno de cuatro pudo tratarse de este modo, aunque esta cifra puede significar una subestimación debido a los criterios de inclusión estrictos y a que posiblemente muchos individuos rehusaron participar. En conclusión, los esquemas de internación domiciliaria para los individuos con EAEPOC pueden utilizarse como una alternativa a la hospitalización y constituyen una opción segura y efectiva para

pacientes seleccionados. Los resultados de esta revisión de berían alentar a los médicos a considerar esta forma de tratamiento. Sin embargo, si bien los resultados son promisorios, es necesaria la realización de ensayos apropiados que incluyan criterios de valoración más relevantes tales como satisfacción, preferencia, calidad de vida y la organización de este modelo de internación (multidisciplina). Además, debe incorporarse la evaluación económica de los costos directos e indirectos y la descripción de los recursos requeridos para establecer la internación domiciliaria.

Autoevaluación de Lectura

UE = ¿Cómo fueron las tasas de mortalidad de los pacientes con exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica tratados en internación domiciliaria *versus* hospitalización de acuerdo con una revisión sistemática?

A. Mayores, no significativas.
B. Mayores, significativas.
C. Menores, no significativas.
D. Similares.

Respuesta Correcta

COMPARACION DE DOS TECNICAS DE CONSTRUCCION DE NEOVEJIGAS

Ankara, Turquía

La ileocecouretrostomía y el reservorio ileal sonigualmente eficaces para la construcción de neovejigasortópticas.

[European Urology 43:258-262, 2003]

Autores:
Bedük Y, Türkölmez K, Baltaci S y Gögüs Ç
Institución/es participante/s en la investigación:
Department of Urology, Ankara University, School ofMedicine, Ankara, Turquía

Título original:
[Comparison of Clinical and Urodynamic Outcome inOrthotopic Ileocaecal and Ileal Neobladder]
Título en castellano:
Comparación de Resultado Clínico y Urodinámicoen la Neovejiga Ortóptica Ileocecal e Ileal

Introducción

Se han descrito numerosas técnicas para la construcción de neovejigas ortópticas, y se hicieron una variedad de modificaciones para mejorar el concepto básico de un reservorio urinario distensible, de baja presión, diseñado para proteger el tracto urinario superior y preservar el control de la micción volitiva a través de la uretra. Varios segmentos de intestino delgado y grueso han sido utilizados para la construcción de la neovejiga. La elección del segmento intestinal

dependerá de las características físicas del intestino, de la simplicidad técnica de la construcción de la neovejiga y de la extensión de la secuela metabólica. La técnica de utilización de reservorio ileocecal ha dado resultados satisfactorios. Ha sido descrita la construcción ileal de la neovejiga con reimplantación ureteral con buenos resultados funcionales. En este artículo se informan los resultados clínicos y urodinámicos de estos dos tipos de neovejigas ortópticas.

Métodos

Sesenta y tres pacientes consecutivos fueron sometidos a cistoprostatectomía radical por carcinoma vesical invasivo, con creación de neovejiga ortóptica. En el estudio se incluyeron sólo los pacientes con un mínimo de 12 meses de seguimiento (55). En ellos se utilizaron dos técnicas de sustitución vesical: en 19 pacientes se la realizó con un segmento ileocecal, mientras que en 36 pacientes se logró con un reservorio ileal. El tipo de neovejiga se determinó principalmente por la preferencia del cirujano. La sustitución ileocecal se realizó según la técnica de Thüroff, a partir de segmentos de 10 a 15 cm de ciego y colon ascendente y dos segmentos contiguos de 10 a 15 cm de íleo terminal. Se realizó destubularización y reconfiguración del intestino. Los uréteres se implantaron en el ciego a través de túneles submucosos y se pasaron catéteres doble j, que se removieron a través de cistoscopia a los 2 meses. La neovejiga ortóptica ileal con reimplantación ureteral extramural recubierta por serosa se realizó según la técnica de Abol-Enein y Ghoneim. Se construyó el reservorio a partir de un segmento de 40 a 50 cm de íleo distal. Al segmento aislado se le dio una configuración en "w". Los uréteres se implantaron usando la técnica de túnel extramural recubierto por serosa. En todos los pacientes se colocaron catéteres doble j, que se removieron a través de cistoscopia a los 2 meses. Luego del alta los pacientes eran citados cada mes para control durante los 3 primeros meses, y luego a intervalos de 3 meses hasta el primer año. Durante los controles los pacientes eran sometidos a exámenes de laboratorio de rutina, urografía excretoria (UE), cistografía, estudios ascendentes y tomografía computada (TC) a los 6 y 12 meses y luego una vez al año. La evaluación también incluía el análisis de síntomas para verificar continencia y frecuencia miccional. La continencia nocturna y diurna se evaluaba en la entrevista con el paciente a los 12 meses. Se consideraba que un paciente era continente si no usaba pañales o no requería más de uno durante el día o la noche. Se asumía continencia nocturna cuando el paciente dormía toda la noche o no se despertaba más de 2 o 3 veces para orinar, sin goteo de orina. La continencia nocturna se clasificaba de acuerdo con la frecuencia con que se mojaba la cama (completamente seca, menos de 2 veces por semana, o 2 o más veces por semana). En 39 pacientes se realizó evaluación urodinámica a los 12 meses de la cirugía, bajo control fluoroscópico. Se llenó la neovejiga a una tasa estándar de 20 ml/minuto con material de contraste diluido. Se calculó la capacidad máxima en el punto de incomodidad, goteo o 600 ml. Además, al 80% de la capacidad del reservorio se registraron los picos de alta presión por encima de la línea basal debidas a contracciones espontáneas del reservorio. Se calculó la distensión a partir de la capacidad máxima, por la fórmula cambio en volumen (ml)/cambio en la presión basal (cm H_2O). Además se registró la presión a la capacidad máxima (cm H_2O) y se obtuvo el valor promedio. Se realizó uroflujometría y se estimó el volumen de orina residual.

Resultados

En los 55 pacientes se realizaron 108 anastomosis ureterointestinales. En 4 de 38 (10.5%) unidades renales del grupo ileocecal y 4 de 70 (5.7%) del grupo ileal se produjeron estenosis de la anastomosis ureterointestinal. Estas ocurrieron dentro de los 6 meses en 2 casos, a los 6-12 meses en otros 5, y a los 24 meses en el último. En 5 de los 8 pacientes se requirió tratamiento, que consistió en reimplante en 3 casos, dilatación retrógrada en otro, y nefrectomía en el restante. La función renal permaneció estable y no hubo cambios ecográficos ni a la UE en el tracto urinario superior de los 4 pacientes con reimplantación o dilatación. En los otros 3 pacientes la estenosis fue leve y no se observó deterioro progresivo del tracto urinario superior durante el seguimiento. En 6 pacientes se observó reflujo unilateral (7.9% en el grupo ileocecal y 4.2% en el ileal). En un caso el reflujo fue grado III, mientras que en los otros 5 fue grados I o II. En estos casos no fue necesaria la reimplantación. En un paciente del grupo ileocecal y dos del ileal se presentó estenosis uretrointestinal entre los 6-12 meses, y se realizó incisión endoscópica. En 8 casos se presentó pielonefritis importante (5 en el grupo ileocecal y 3 en el ileal). De ellos, 3 tenían reflujo ureteral unilateral y 4 estenosis de la anastomosis ureteroileal unilateral. Todos fueron tratados con antibióticos. Las tasas de continencia se evaluaron a los 12 meses: 3 pacientes eran incontinentes durante el día (1 en el grupo ileocecal y 2 en el ileal). Por la noche, la frecuencia con que mojaban la cama variaba en el grupo enurético. Al comparar los tipos de reservorio en los grupos

continentes y enuréticos, no se vieron diferencias estadísticamente significativas. No se vio mejora ni deterioro en las tasas de continencia en el seguimiento posterior. Ambos grupos mostraron adecuada capacidad vesical en los estudios urodinámicos. Al comparar los dos grupos no se vieron diferencias significativas respecto de la capacidad vesical promedio, distensibilidad, presión a la capacidad máxima, amplitud máxima de las contracciones espontáneas, tasas de flujo máximo ni volumen residual posmiccional.

Discusión

Se han utilizado segmentos intestinales en las cirugías de construcción de neovejigas. El interés de los investigadores se centra en cuál segmento y de qué longitud es óptimo. La estenosis de la anastomosis ureteroentérica es la complicación más temida, porque se requiere otro procedimiento para preservar la integridad y función del tracto urinario superior. La anastomosis ureteroileal ideal debería ser fácil de construir y tener baja incidencia de estenosis. En esta serie fue del 5.7% con el procedimiento ileal y del 10.5% con el ileocecal. Si bien la diferencia no es muy grande, la primera técnica parece tener menor tasa de estenosis. Esto se debería a dificultades técnicas en la realización del túnel submucoso del procedimiento ileocecal, especialmente en caso de uréteres dilatados. La realización de un túnel extramural recubierto de serosa es más sencilla. De hecho, esto puede ser realizado con el reservorio ileocecal para disminuir la tasa de estenosis. Aún existe controversia acerca de si se debería incorporar un mecanismo antirreflujo. Basados en los resultados de este estudio, las dos técnicas empleadas serían efectivas para la prevención del reflujo. La alta incidencia publicada de estenosis de la unión enterouretral en la técnica ileocecal se debería a la técnica quirúrgica, por la cual un segmento de apéndice se anastomosa a la uretra. En este estudio con ambas técnicas se realizó anastomosis uretroileal luego de una incisión en ojal y eversión de la mucosa intestinal. Se vio estenosis en 1 caso en el grupo ileocecal y 2 en el ileal. La pielonefritis se suele presentar como complicación tardía de estas cirugías. En esta serie la incidencia fue de 15.8% y 13.8%, respectivamente, en los grupos ileocecal e ileal, en general asociada con algún problema subyacente (reflujo o estenosis), que debe ser investigado en caso de presentarse la complicación. La continencia diurna lograda fue excelente (alrededor de 94%), y la mayor limitación de la sustitución de vejiga ortóptica es la continencia nocturna. Además de la fatiga del esfínter externo, se cree que al dormir disminuye la resistencia por falta de arco reflejo. La actividad intestinal nocturna contribuye a la incontinencia. Parecería que una baja presión del reservorio es el factor más importante para lograr la continencia nocturna. Los reservorios cecales tienen menos capacidad y mayores presiones basales que los ileales, así como mayor actividad motora. El reservorio ideal es estable durante el almacenamiento de orina. La observación de contracciones espontáneas en el reservorio ileal es sorprendente, pero se informó que los reservorios ileales destubularizados pueden presentarlas, 4posiblemente relacionadas con la ingesta de alimentos. Un factor que favorece la configuración de reservorio ileal por sobre la del ileocecal es la menor incidencia de diarrea que presentan los pacientes.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la principal complicación de la cirugía deconstrucción de neovejiga?

A. La estenosis de la anastomosis ureteroentérica.
B. La estenosis de la anastomosis enterouretral.
C. La pielonefritis.
D. La insuficiencia renal.

Respuesta Correcta

NUEVAS POSIBILIDADES DE TRASPLANTE EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

California, EE.UU.

La posibilidad de lograr la independencia insulínica mediante el trasplante de páncreas o de islotes de células beta ha aumentado el número de pacientes que desea alguna de estas intervenciones; el trasplante de islotes, a pesar de las dificultades existentes, constituye una estrategia muy promisoria.

Annual Review of Medicine 55:133-156, 2004

Autores:
Stock PG y Bluestone JA
Institución/es participante/s en la investigación:
Department of Surgery, Division of Transplantation, University of California, San Francisco, EE.UU.

Título original:
[Beta-Cell Replacement for Type I Diabetes]
Título en castellano:
Reemplazo de Células Beta en Diabetes Tipo 1

Introducción

Los importantes avances en el terreno del trasplante de tejido pancreático han renovado el interés por esta nueva forma de tratamiento de la diabetes tipo 1. El trasplante de páncreas es una opción de terapia en enfermos con diabetes tipo 1 sometidos a trasplante simultáneo o previo de riñón. El índice de éxito (normoglucemia e independencia insulínica) supera actualmente el 80% a los 3 años. Sin embargo, no se recomienda el trasplante de páncreas en el paciente preurémico debido a las complicaciones quirúrgicas asociadas y a la necesidad de inmunosupresión intensa. Por este motivo, el trasplante de islotes de células beta surge como una posibilidad muy alentadora.

Antecedentes: Evolución del trasplante de células beta

Se estima que la incidencia de diabetes aumentará significativamente en la próxima década. En la actualidad afecta a unos 130 millones de personas en todo el mundo. A pesar de la eficacia de la terapia con insulina, las complicaciones secundarias –nefropatía, neuropatía y retinopatía– son sustanciales. Aunque el control estricto de la glucemia y el descenso de la concentración de la hemoglobina glucosilada minimizan la progresión de la enfermedad, la posibilidad de complicaciones no se anula por completo. Además, el control metabólico tan estricto predispone a episodios de hipoglucemia que pueden ser graves. El trasplante de páncreas ha mejorado sustancialmente durante la última década, transformándose en la mejor forma de reemplazo de células beta, lo cual resulta en euglucemia sostenida, independencia de la insulina y normalización de la hemoglobina glucosilada. La mejoría en la evolución obedeció esencialmente a la introducción de nuevos inmunosupresores –como mofetil micofenolato y tacrolimus– que redujeron la incidencia de rechazo de un 80% a menos de un 20%. Asimismo, el uso de preparados antilinfocíticos y sirolimus, un agente que carece de nefrotoxicidad y de toxicidad sobre las células beta, ha permitido el mantenimiento del paciente sin esteroides; el índice de rechazo de este órgano altamente inmunogénico es actualmente inferior al 10%. La sobrevida del injerto, definida por la independencia de insulina, es de alrededor del 80% en pacientes sometidos simultáneamente a trasplante de páncreas y de riñón. También se demora la progresión de las complicaciones secundarias de la diabetes. El trasplante de islotes pancreáticos es una opción muy promisoria; además de ser menos invasivo, se asocia con la posibilidad de una mayor manipulación celular antes del trasplante. La proliferación de células beta de origen embrionario o adulto es otro procedimiento muy importante para el futuro.

Historia del trasplante de islotes

El primer trasplante exitoso se realizó en 1972 en un modelo animal, pero en aquel momento el procedimiento no parecía muy prometedor. Al cabo de los 25 años siguientes al primer trasplante se realizaron más de 300 intervenciones; aun cuando se refirieron algunos casos de independencia de insulina, en la gran mayoría la evolución no fue tan favorable en términos de éxito del injerto a largo plazo, dada la presencia de péptido C. En cambio, el autotrasplante de islotes para evitar la aparición de diabetes en sujetos sometidos a pancreatectomía total por pancreatitis crónica y la infusión intraportal de islotes de páncreas de pacientes no diabéticos con pancreatitis se asociaron con resultados alentadores a largo plazo; además, demostraron que el procedimiento podría ser útil en sujetos con diabetes tipo 1. Por su parte, la evolución favorable de enfermos sometidos a alotrasplante de islotes por patología no autoinmune –diabetes secundaria a fibrosis quística y hemocromatosis– puso de manifiesto la importancia de lograr estrategias inmunosupresoras eficaces contra la respuesta autoinmune y aloinmune. En principio, este objetivo fue difícil de lograr debido a la toxicidad asociada con la mayoría de los agentes inmunosupresores y la recurrencia de autoinmunidad. En la mayoría de los casos el esquema inmunosupresor consistía en globulina antilinfocítica en combinación con ciclosporina, azatioprina y glucocorticoides. Empero, la Universidad de Giesen (Alemania) y la Universidad de Alberta (Edmonton, Canadá) persistieron en mejorar la tecnología y los procedimientos de inmunosupresión y los resultados favorables no tardaron en hacerse evidentes.

Protocolo Edmonton

En 1999, el grupo de Alberta estableció que el trasplante de islotes podía asociarse eficazmente con independencia de insulina. Los dos cambios esenciales responsables de estos resultados nuevamente alentadores fueron, por un lado, la infusión intraportal de islotes frescos seguida de una segunda, y a veces una tercera, infusión; se hizo evidente que se requerían aproximadamente unos 8 mil a 9 mil equivalentes de islotes por kg (Ieq/kg) para lograr la independencia de insulina, cantidad que rara vez se lograba con un único dador. El segundo cambio importante fue la aplicación de inmunosupresores sin toxicidad pancreática, esencialmente mediante la eliminación de los corticoides y de los inhibidores de calcineurina.

Estado actual del trasplante de islotes

El aislamiento exitoso de islotes de páncreas depende de un cuidadoso procedimiento de obtención de tejido del donante. Al principio, la preservación tisular era muy inferior a la óptima y la agresión al tejido se reflejaba luego en la escasa calidad de los islotes trasplantados. En este contexto, es fundamental reducir el tiempo de isquemia fría a menos de 8 horas. De hecho, los islotes no son capaces de tolerar la isquemia fría en la misma forma que el órgano entero. Por otro lado, la obtención de islotes a partir del páncreas del donante mejoró sustancialmente con diversos procesos de digestión automática y purificación a gran escala con gradientes continuos en ficoll en el procesador hematológico Cobe 2991. Un punto débil, sin embargo, sigue siendo la constitución, consistencia y confiabilidad de las enzimas digestivas necesarias para separar los islotes del tejido vecino. En caso de que las colagenasas sean demasiado potentes o el tiempo de exposición excesivamente largo, el procedimiento puede destruir los islotes. En cambio, si la actividad enzimática es muy débil o el tiempo de exposición muy corto, el aislamiento no será adecuado. La introducción de nuevos productos de digestión, con bajo contenido de endotoxinas y contaminantes, permitió superar estos obstáculos. Además, el uso de preparados comerciales minimiza la variabilidad de los diferentes tejidos obtenidos. Algunos factores del donante que incluyen el índice de masa corporal elevado (IMC), la edad avanzada y la experiencia del equipo médico mejoran los resultados funcionales de la intervención. En cambio, la hiperglucemia y la inestabilidad hemodinámica del donante antes de la muerte se asocian con pobres resultados. Pueden ser necesarios entre 4 a 6 seis dadores para lograr la independencia insulínica en un determinado receptor.

Selección de los pacientes para estudios

El éxito del trasplante de islotes requiere la prevención de la respuesta aloinmune y la recurrencia de la respuesta autoinmunitaria, de manera tal que no se puede eliminar el uso de agentes inmunosupresores, con el riesgo asociado de infección y aparición de enfermedades malignas. La relación entre riesgo y beneficio hace que actualmente los candidatos a recibir trasplante de islotes sean enfermos metabólicamente muy lábiles, con hipoglucemias graves a pesar del tratamiento con insulina. Un criterio importante de exclusión es el de pacientes con insuficiencia renal grave, dado

que los esquemas actuales de inmunosupresión incluyen agentes con toxicidad renal marcada. Por ello, los individuos con depuración de creatinina inferior del 60% al 70% no son sometidos a trasplante de islotes antes del trasplante renal.

Técnicas para el trasplante de islotes

La infusión intraportal de islotes es la única técnica asociada con resultados exitosos en el hombre. El acceso al sistema portal se logra por cateterización transhepática percutánea, o del sistema venoso mesentérico que se expone mediante una mínima laparotomía. La ventaja del abordaje percutáneo consiste en que se evita la incisión abdominal; sin embargo, el riesgo de sangrado posinfusión es mayor. La hemorragia después del procedimiento se atenúa con la administración de un agente hemostático. Además, el procedimiento actual de infusión requiere anticoagulación con heparina para evitar trombosis del sistema venoso portal.

Estrategias de inmunosupresión

Uno de los mayores avances en este sentido ha sido la eliminación o la importante reducción del uso de agentes con toxicidad sobre los islotes. El éxito del protocolo Edmonton se basa, en parte, en la eliminación de los esteroides y el menor uso de inhibidores de calcineurina como tacrolimus. Otros agentes más nuevos, como el sirolimus, carecen de efecto adverso sobre las células beta. Este fármaco bloquea la proliferación de linfocitos T dependiente de interleuquina (IL)-2. El régimen actual de inmunosupresión consiste en un agente inductor que se utiliza poco antes de la infusión de los islotes, seguido de la inmunosupresión de mantenimiento. En el protocolo Edmonton, el tratamiento inmunosupresor incluye dacluzimab como agente de inducción, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la IL-2 (CD25), seguido de sirolimus y tacrolimus en bajas dosis, con lo cual se minimiza el efecto nefrotóxico y diabetógeno del tacrolimus, con suficiente inmunosupresión como para proteger a los islotes de la respuesta inmunológica. Una técnica cada vez más utilizada es el cultivo de los islotes durante 48 horas antes del trasplante. Este procedimiento permite la evaluación pretrasplante de los islotes en términos de pureza, esterilidad, contenido de endotoxinas y respuesta *in vitro* a una prueba con glucosa. Asimismo, este período de cultivo previo al trasplante permite la terapia de inducción con agentes de depleción inmunológica (anticuerpos anti-CD3) y antiinflamatorios (antifactor de necrosis tumoral a) antes de la infusión de los islotes, con lo cual se facilita el injerto de éstos. Con la creación de nuevos protocolos se han introducido otros agentes inmunosupresores, como la timoglobulina (preparado policlonal anticélulas T) y el Campath-1H (anticuerpo monoclonal anti-CD52). Asimismo, es cada vez mayor la cantidad de agentes sin nefrotoxicidad y sin toxicidad sobre las células beta; entre ellos, los anti-CD11a y anti-CD40.

Resultados actuales: índice de independencia insulínica, función de los islotes, longevidad y complicaciones

Los equipos de Minnesota y de Philadelphia logran la independencia de insulina con islotes aislados a partir de un único dador en la mayoría de los casos. No obstante, aún debe establecerse la función a largo plazo y la viabilidad de los islotes trasplantados. El grupo de Edmonton observó que entre 15 pacientes evaluables al año del trasplante, el 80% permanecía libre de requerimientos de insulina, con niveles normales de hemoglobina glucosilada. Todos los pacientes habían necesitado al menos dos dadores y una masa total de islotes de 8 000 a 9 000 Ieq/kg para lograr la independencia de insulina. Al momento de la publicación más reciente, esta independencia llevaba en promedio 20.4 meses. La mitad de los enfermos que comenzó a requerir nuevamente insulina presentó un incremento en el título de anticuerpos anticélulas de islote (ICA[*islet cell antigen*]) y antidescarboxilasa de ácido glutámico (GAD [*glutamic acid decarboxylase*]). Todos los pacientes con niveles detectables de péptido C, independientemente de la demanda de insulina, dejaron de presentar inestabilidad metabólica y pérdida de conciencia por hipoglucemia. La mayoría de las complicaciones significativas estuvieron relacionadas con los efectos adversos de la inmunosupresión. En general, el procedimiento es bien tolerado y sólo se requiere un día de internación cuando se lleva a cabo por vía percutánea. Aunque no se constató ninguna secuela intrahepática, la aparición de hipertensión portal y de efectos hepáticos adversos a largo plazo aún no se conocen con precisión. Dosis bajas de tacrolimus también se han asociado con progresión de la insuficiencia renal en 2 pacientes de Edmonton con marcadores de enfermedad preexistente. Asimismo, en algunos pacientes se exacerbó la proteinuria y en casi la mitad se presentó hipertensión arterial, posiblemente relacionada con el uso de tacrolimus. Una complicación conocida del sirolimus es la hipercolesterolemia. También puede observarse anemia y leucopenia, y algunos

enfermos pueden requerir tratamiento con factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos. El sirolimus también se asocia con úlceras bucales. La diarrea es una manifestación adversa relacionada con el tratamiento con sirolimus/tacrolimus. No se han registrado casos de infección por citomegalovirus, a pesar del trasplante de islotes de dadores con serología positiva. Ningún receptor presentó enfermedad linfoproliferativa y tampoco se ha observado sensibilización a antígenos del sistema de histocompatibilidad (HLA), aun con la infusión de islotes provenientes de múltiples dadores. No obstante, en general los resultados indican que las estrategias de inmunosupresión todavía deben mejorar: en 6 de 17 enfermos del protocolo Edmonton reapareció la necesidad de tratamiento con insulina a los 20 meses promedio de seguimiento; y en la mitad de los enfermos con necesidad de insulina hubo indicios de recidiva autoinmunológica. Aún no se comprende con exactitud la causa del fracaso del injerto en otros individuos, pero la ausencia de anticuerpos anti-HLA y de autoanticuerpos sugiere que el trastorno también podría ser no inmunogénico.

Islotes como modelo de estrategias de tolerancia

El trasplante de islotes se ha transformado en una opción válida de tratamiento para pacientes seleccionados con inadecuado control de la glucemia a pesar de un estricto tratamiento. La aplicación de este procedimiento se ve limitada por la necesidad de inmunosupresión intensa no selectiva, incluso con empleo de agentes nefrotóxicos y diabetogénicos. A diferencia del trasplante de órganos sólidos, el riesgo asociado con el trasplante de islotes es moderado, dado que la cirugía no es necesaria; las complicaciones se limitan a hipertensión portal, y a sangrado en pocos casos. También, al contrario de lo que ocurre con el trasplante de otros órganos sólidos, en diabetes tipo 1 la inducción de tolerancia fuerte y persistente debe considerarse en el contexto de una respuesta patogénica autoinmunitaria en marcha. Por ello, las estrategias de inducción de tolerancia se ven complicadas por la respuesta de células T de memoria, la presencia de autoanticuerpos y las anormalidades inmunológicas genéticas del paciente. Durante las últimas décadas, la mejor comprensión de los eventos moleculares asociados con el reconocimiento antigénico y la activación de células T permitió la creación de varios abordajes de tolerancia en numerosos modelos de autoinmunidad y trasplante. Surgió, por ejemplo, la posibilidad de actuar en diversos puntos de la respuesta inmunológica, como bloquear los linfocitos T y distintos correceptores necesarios para la activación celular. El bloqueo de estas moléculas de superficie se asocia con activación incompleta y anergia de células T. Así, los antagonistas de las moléculas de coestimulación constituyen nuevos blancos terapéuticos. Se ha observado que una forma mutante de CTLA-4 que antagoniza la vía accesoria de CD28 se asocia con suficiente inmunosupresión en pacientes sometidos a trasplante de riñón y, en primates, con trasplante alogénico de islotes. Otros antagonistas han sido combinados con diversos agentes, como rapamicina, para mantener la inmunosupresión. Cabe destacar que muchas de estas estrategias permitieron un injerto exitoso sin el uso de corticoides o de inhibidores de calcineurina. Diversos estudios preclínicos mostraron que los anticuerpos anti-CD3 en combinación con un inhibidor de macrófagos constituye una terapia tolerogénica eficaz. Alemtuzumab (Campath-1H), un anticuerpo monoclonal humanizado contra el CD52, es cada vez más utilizado, habiendo sido aprobado para el tratamiento de enfermos con leucemia linfocítica crónica a células B. La timoglobulina, una globulina antitimocítica humana desarrollada en conejos, está aprobada para evitar el rechazo renal agudo. En 2002 esta droga fue aprobada para el pretratamiento, en ocasiones en combinación con fármacos inmunosupresores convencionales en dosis bajas. Algunas investigaciones han sugerido que una forma de conseguir el estado de tolerancia consiste en la creación de un estado quimérico en el cual grandes cantidades de células del dador se mantienen en el receptor. Las estrategias más promisorias han sido aquellas que incluyen regímenes de acondicionamiento sin mieloablación, ya que la irradiación corporal total se asocia con riesgo de toxicidad excesiva. Se aprobó recientemente el esquema que incluye Campath-1H, sirolimus y terapia con células precursoras CD34+ en receptores con preparación especial. El objetivo del estudio es determinar si dicho protocolo induce quimerismo que pueda ser la base de la interrupción completa de drogas.

Islotes derivados de células progenitoras para trasplante

Uno de los obstáculos más importantes para el trasplante de células beta es la disponibilidad escasa de dadores. Incluso cuando todos los páncreas de dadores cadavéricos se utilicen adecuadamente para preparar islotes, el aporte sólo alcanzaría a una pequeña fracción de pacientes con diabetes tipo 1. El uso de injertos de otras especies tropieza con problemas de rechazo y con la posibilidad de transmisión de infecciones. Las células precursoras embrionarias (CPE) provienen de embriones de

huevos fertilizados *in vitro*, no en el cuerpo de una mujer. Las CPE humanas derivan del blastocisto, un grupo de 32 células. La posibilidad de inducir la diferenciación de células progenitoras a células pancreáticas es una alternativa muy promisoria, dado que representaría una fuente inagotable de islotes para trasplante. Además, las CPE pueden recibir modificaciones genéticas estables. En condiciones determinadas, y en presencia de factores de crecimiento, estas CPE podrían dar lugar a células beta productoras de insulina. Una posibilidad alternativa está representada por las células progenitoras multipotentes, residentes en el páncreas adulto. En varios modelos experimentales se comprobó la regeneración de células beta luego del daño tisular, fenómeno que sugiere que ciertas células en el órgano maduro retienen la capacidad de restaurar la masa de células beta. Por último, varios estudios realizados en los últimos 4 a 5 años sugieren que hay células precursoras de páncreas endocrino en órganos distantes, como la médula ósea.

Conclusiones: terapia con insulina *versus* trasplante de células beta

Dadas las complicaciones de la inmunosupresión crónica, por el momento la posibilidad de trasplante de islotes se limita a pacientes que deben ser sometidos también a trasplante de riñón o a sujetos con diabetes que pone en peligro la vida debido a la inestabilidad metabólica. Aun en este caso, y a pesar de los notables avances de los últimos años, todavía son necesarias mejorías sustanciales en los protocolos disponibles; esto incluye la preparación de islotes y del trasplante en combinación con el uso de nuevos fármacos potencialmente tolerogénicos con capacidad de controlar la respuesta autoinmune y aloinmune. Debe evitarse el uso de los esteroides y los inhibidores de calcineurina. Mientras se avanza en estos aspectos, muchos pacientes con diabetes actualmente reúnen indicaciones de trasplante de células beta; para ellos existe un algoritmo establecido en función de la información disponible. Debido a que el éxito del trasplante de islotes se define por la independencia insulínica y requiere la infusión de aproximadamente 9 000 Ieq/kg, se espera que el procedimiento sea más eficaz en sujetos con un bajo IMC o con poca demanda de insulina. En centros con experiencia, la posibilidad de permanecer libre de la necesidad de insulina al año se aproxima al 80% con el trasplante de islotes, y es del 90% en el caso del trasplante de páncreas. En pacientes con mayor masa corporal y con diabetes que pone en peligro la vida, el trasplante de un órgano sólido es la estrategia de elección, dado que se acompaña de una elevada posibilidad de independencia insulínica. La mayor aplicación del trasplante de islotes depende de la introducción de mejores estrategias de inmunosupresión y de procedimientos que prolonguen la sobrevida de los injertos.

DESCRIBEN UNA ESCASA RELACION ENTRE MICROLITIASIS TESTICULAR Y PATOLOGIA MALIGNA

Barcelona, España

Dado que la incidencia de las microcalcificaciones testiculares asociadas con patología maligna fue del 6.12%, los autores no las consideran como un hallazgo característico de tumor testicular.

Actas Urológicas Españolas 28(1):38-39, Ene 2004

Autores:
Rodríguez Villalba R, Scarfini M, Ruiz Castañé E y Pomerol Monseny JM
Institución/es participante/s en la investigación:
Departamento de Andrología, Fundación Puigvert, Barcelona, España

Título original:
[Microlitiasis Testicular: ¿Existe Relación con Patología Maligna?]
Título en castellano:
Microlitiasis testicular: ¿existe relación con patología maligna?

Las microcalcificaciones testiculares han sido relacionadas con diferentes patologías inflamatorias y tumorales, sin que en la actualidad exista un consenso acerca de su potencial maligno y de la conducta clínica a seguir frente a ellas.

Objetivo
Los autores se propusieron determinar la presencia o no de litiasis en la ecografía testicular preoperatoria de pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor maligno.

Materiales y métodos
Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó 100 pacientes escogidos al azar con diagnóstico de tumor testicular que acudieron al centro asistencial que es origen de esta publicación desde 1995 al 2000, con un seguimiento medio de 24 meses. Se excluyeron del grupo de estudio a dos pacientes por carecer de datos suficientes en la historia clínica para ser evaluados.

Resultados
La media de edad del grupo (n = 98) fue de 31.51 años, y los valores extremos fueron de 14 a 68 años. Los tumores de testículo derecho fueron más frecuentes (57 pacientes – 60.64%) que los del izquierdo, el en cual se presentó el 39.36% de los tumores (37 pacientes). Sobre el total, 4 tumores fueron bilaterales (3 seminomas típicos y 1 tumor mixto). Los diagnósticos patológicos fueron: 44 casos de seminoma típico, 39 de tumor mixto, 4 de carcinoma embrionario, 4 de teratoma, 5 de tumor germinal intratubular, 1 caso de carcinoma *in situ* y 1 de tumor de células de Leydig. El 32.65% de los casos (32 pacientes) consultaron por dolor testicular como síntoma predominante. Sólo 6 casos (lo que representó el 6.12%) de toda la serie presentaron microlitiasis testicular mediante la evaluación ecográfica. El diagnóstico anatomopatológico en ellos fue: tumor mixto en 2 de los casos, tumor de células germinales en otros dos; y s eminoma y teratoma en 1 caso para cada uno.

Discusión
La microlitiasis testicular es un hallazgo ultrasonográfico relativamente poco frecuente en tumores testiculares, sin existir relación con el tipo histológico del tumor. Las calcificaciones testiculares se producen por la formación de microlitos de células degenerativas en los túbulos seminíferos y se las ha relacionado con diferentes tipos de entidades, como flebolitos, calcificaciones vasculares y granulomas espermátic os. Además de la realización de la revisión de esta serie de pacientes, los autores efectuaron una revisión de la literatura donde se describen diferentes series que relacionan características ecográficas con patologías de base, como orquitis, epididimitis o tumores, y existen controversias acerca de la necesidad de seguimiento ante un diagnóstico de microcalcificaciones

testiculares. En algunos estudios se halló que el riesgo relativo de tumor testicular en presencia de estas microcalcificaciones fue de 13 .2, mientras que en otros, fueron hallazgos comunes en hombres asintomáticos que pueden no estar relacionadas con tumores malignos de testículo. En un estudio realizado por Bach AM que incluyó 528 pacientes, 48 presentaron microlitiasis ecográfica, siend o 13 de ellos (27%) diagnosticados como portadores de tumor testicular. En la serie que evaluaron los pacientes, la incidencia de las mismas asociadas con patología maligna fue del 6.12%, por lo cual los autores no las consideran como un hallazgo característico de tumor testicular y de esta forma, no recomiendan ningún tipo de seguimiento ecográfico o procedimiento invasivo diferente al examen físico anual de control.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación con la microlitiasis testicular?

A. En la actualidad existe consenso acerca de la conducta a seguir frente a las microcalcificaciones testiculares y su potencial asociación con patología tumoral
B. Se observaron microlitiasis testiculares ecográficas en la mayoría de los 98 pacientes evaluados con patología testicular tumoral
C. La microlitiasis testicular es un hallazgo ecográfico relativamente poco frecuente
D. El tumor más frecuentemente asociado con las calcificaciones fue el carcinoma embrionario

Respuesta Correcta