

## Resúmenes SIIC

### ● ESTUDIO DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA PREPARACION PURGANTE QUE AFECTAN EL EXITO DE LA COLONOSCOPIA

Tel Aviv, Israel

En los pacientes que van a ser sometidos a colonoscopia, el empleo de fosfato de sodio para la preparación purgante y el cumplimiento adecuado de las instrucciones relacionadas con este procedimiento constituyen los factores más importantes para el éxito de la intervención endoscópica.

Digestive Diseases and Sciences 52(3):835-839, Mar 2007

*Autores:*

Chorev N, Chadad B, Niv Y

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Tel Aviv University

*Título original:*

Preparation for Colonoscopy in Hospitalized Patients

*Título en castellano:*

Preparación para Colonoscopia en Pacientes Hospitalizados

#### Introducción

En los pacientes que van a ser sometidos a colonoscopia debe realizarse una adecuada preparación purgante. En la institución de los autores de la presente investigación, este procedimiento se realiza, desde hace 6 años, a través de la administración de fosfato de sodio. A pesar de que este agente es costoefectivo y presenta una mejor tolerancia con respecto a la solución de polietilenglicol y electrolitos y al aceite de castor, su uso no se recomienda en los pacientes añosos con insuficiencia renal crónica, enfermedad cardíaca isquémica o cirrosis, debido a que su ingestión puede producir modificaciones en los niveles séricos de potasio y sodio.

Los resultados de un estudio previo demostraron la existencia de una asociación significativa entre la asistencia de los pacientes a un programa de educación referido al procedimiento endoscópico y el incremento de la tasa de intervenciones exitosas, la reducción de la frecuencia de cancelaciones producidas por preparación inadecuada y la disminución general de los costos asociados. En el presente trabajo, el objetivo de los autores fue analizar los factores que afectaban el resultado de la preparación de estos pacientes, especialmente en ciertas poblaciones específicas. Además, se evaluó la existencia de diferencias de calidad en la preparación de los pacientes manejados ambulatoriamente con respecto a la observada en los pacientes hospitalizados.

## Métodos

La investigación incluyó 407 pacientes referidos para la realización de colonoscopia entre los meses de enero y marzo de 2002, y 415 pacientes referidos para el mismo procedimiento durante los 3 primeros meses de 2003. Entre ambos períodos, en diciembre de 2002, los departamentos de Cirugía y Medicina Interna de la institución en estudio organizaron un programa dirigido a su personal médico y de enfermería, y referido a la preparación de los pacientes para colonoscopia. Los participantes respondieron un cuestionario sobre sus datos demográficos, la fuente de referencia, cierta información clínica (como el grado de movilidad y la presencia de enfermedades crónicas), el tipo de preparación del colon (con fosfato de sodio o con polietilenglicol), la indicación de colonoscopia, detalles del procedimiento, los resultados del estudio, la calidad de la preparación y el nivel de satisfacción del paciente (en una escala análoga de 1 a 10).

Las normas del establecimiento establecen que la preparación de los pacientes >75 años o con enfermedad cardíaca o renal moderada a grave debe ser llevada a cabo a través de la indicación del consumo de 3 litros de una solución de polietilenglicol y electrolitos la noche anterior al procedimiento. En el resto de los casos, la preparación consiste en la ingestión de 2 botellas de 45 mL cada una de fosfato de sodio. En cada caso, la preparación fue calificada como buena, aceptable o mala de acuerdo a la característica líquida, semisólida o sólida de las deposiciones observadas y a la dificultad asociada a su eliminación.

Se determinó el costo del procedimiento en los pacientes hospitalizados y en aquellos manejados ambulatoriamente sobre la base de datos oficiales del ministerio de salud nacional. Al respecto, el costo asociado al fracaso de la intervención fue calculado a partir del producto entre el costo del procedimiento y el número de intervenciones fallidas en cada grupo. Por su parte, se determinó la diferencia entre el costo económico de las intervenciones fallidas producidas en los pacientes manejados en forma ambulatoria y el correspondiente al grupo de pacientes hospitalizados. El costo fue expresado en dólares estadounidenses.

## Resultados

Entre los 407 pacientes intervenidos en el año 2002, 303 fueron manejados en forma ambulatoria y 104 se encontraban internados, mientras que entre los 415 pacientes tratados en 2003, las respectivas cantidades fueron de 310 y 105.

### *Comparación por grupo*

En general, los pacientes hospitalizados presentaban un mayor promedio de edad con respecto a aquellos manejados ambulatoriamente (68.5 y 62.3 años, respectivamente). Además, los primeros mostraban un menor nivel de actividad física con relación a los segundos. Las respectivas proporciones de individuos con movilidad independiente, movilidad limitada y postración en cama entre los pacientes hospitalizados fueron de 87.1%, 12.0% y 1.4%, mientras que en el grupo de pacientes manejados ambulatoriamente, estos porcentajes fueron de 97.4%, 2.4% y 0.2%, respectivamente. Los pacientes internados también mostraron una mayor prevalencia de enfermedades crónicas. En este grupo, las tasas de frecuencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad cardíaca isquémica fueron de 22.0%, 38.3% y 35.9%, respectivamente. Por su parte, entre los pacientes manejados en forma ambulatoria, las mencionadas enfermedades se observaron en el 15.8%, 27.2% y 19.7% de los casos, respectivamente.

Ambos grupos mostraron diferencias en términos de las indicaciones de colonoscopia. Al respecto, los pacientes hospitalizados fueron referidos con mayor frecuencia con relación al grupo restante debido a pérdida de peso (15.8% y 5.2%, respectivamente), hemorragia rectal (23.9% y 17.9%), anemia por deficiencia de hierro (31.1% y 11.1%), observación de una lesión sospechosa en el estudio con bario o en la tomografía computada (6.2% y 1.0%) y diarrea crónica (12.4% y 4.4%). A su vez, en los pacientes internados, la indicación de colonoscopia por pesquisa de cáncer colorrectal (2.9%), seguimiento posterior a polipectomía o cáncer colorrectal (3.3% y 4.3%, respectivamente), enfermedad inflamatoria intestinal (2.8%) o constipación crónica (5.3%) fue

menos frecuente que entre los pacientes manejados en forma ambulatoria (19.6%, 11.4%, 10.4%, 6.0% y 9.3%, respectivamente).

Se observó con mayor frecuencia el uso de polietilenglicol entre los pacientes hospitalizados (53.1%) con respecto a los pacientes tratados ambulatoriamente (8.8%), quienes, a su vez, emplearon fosfato de sodio en el 91.2% de los casos. Con relación a los pacientes de manejo ambulatorio, en los individuos internados fueron más comunes los procedimientos repetidos (19.1% y 4.6%) y las preparaciones de mala calidad (31.1% y 8.5%).

El puntaje referido al grado de satisfacción de los pacientes fue mayor en el grupo manejado ambulatoriamente con relación al restante, con valores promedio de 8.28 y 7.91 puntos, respectivamente.

#### *Comparación por período de tiempo*

No se observaron diferencias significativas en la calidad de la preparación de los pacientes internados o manejados en forma ambulatoria entre el período anterior a la implementación del programa educativo y el período posterior a éste. Durante los meses analizados correspondientes al año 2002, las respectivas tasas de colonoscopia total y repetida y de preparación de mala calidad fueron de 80.9%, 19.0% y 31.1%. Por su parte, durante los primeros meses de 2003, estos porcentajes fueron de 80.7%, 19.2% y 31.1%, respectivamente.

#### *Análisis multivariado*

Se realizó un análisis multivariado para la identificación de los factores de predicción de la calidad de la preparación de la colonoscopia. Los resultados señalaron como factores predictores independientes de una preparación de alta calidad a la terminación exitosa del procedimiento de preparación por parte de cada paciente y de acuerdo a las instrucciones recibidas, la realización de colonoscopia para seguimiento posterior a polipectomía y el empleo de fosfato de sodio para la preparación.

#### *Costo de las intervenciones fallidas*

El análisis de los costos correspondientes a las intervenciones fallidas observadas en ambos grupos de pacientes mostró que la realización de 100 colonoscopias en los individuos internados se asoció con un costo mayor en 3 459.20 dólares estadounidenses con relación a la misma cantidad de intervenciones en los pacientes de manejo ambulatorio. Las causas de esta diferencia comprendieron las preparaciones fallidas y las evaluaciones incompletas.

### **Discusión**

La inadecuada preparación intestinal representa el principal impedimento para la realización exitosa de colonoscopia. Al respecto, la preparación de mala calidad determina la necesidad de completar el estudio a través de colonoscopia virtual o de repetir el procedimiento, lo que se asocia con un sustancial incremento del costo económico.

Los hallazgos de la presente investigación muestran que los pacientes que son manejados ambulatoriamente presentan una mejor preparación previa a la colonoscopia con respecto a los individuos hospitalizados. Esto último se asocia con una menor frecuencia de repetición del procedimiento en el primer grupo y con la expresión de un mayor nivel de satisfacción.

Los pacientes hospitalizados y aquellos manejados en forma ambulatoria mostraron diferencias importantes en términos de edad, nivel de actividad física, prevalencia de enfermedades crónicas e indicaciones para la realización de colonoscopia. Sin embargo, el análisis multivariado mostró que la hospitalización no representó *per se* un factor independiente en la predicción del fracaso de la preparación. Al respecto, los factores predictores más importantes con relación al éxito de la preparación comprendieron el tipo de mecanismo empleado (fosfato de sodio) y la terminación del procedimiento de acuerdo a las instrucciones recibidas. Otro factor predictor del éxito de la

preparación comprendió la indicación de la colonoscopia para el seguimiento posterior a una polipectomía. La mayoría de los pacientes que fueron sometidos a colonoscopia debido a esta indicación eran individuos manejados en forma ambulatoria y que emplearon fosfato de sodio para la preparación.

La implementación de un programa educativo dirigido al personal médico y de enfermería y referido a la preparación de los pacientes sometidos a colonoscopia no determinó una mejoría significativa en términos de la calidad de la preparación ni de la frecuencia de colonoscopías exitosas. Este hallazgo, en combinación con los resultados del análisis multivariado descriptos previamente, sugiere que el empleo de fosfato de sodio y la adhesión adecuada a las instrucciones recibidas con respecto al proceso de preparación representan los factores más importantes en el pronóstico del éxito de la colonoscopia.

Los autores destacan la necesidad de revisar los actuales métodos de preparación para colonoscopia en los pacientes hospitalizados. Además, debido a que se contraindica el uso de fosfato de sodio en pacientes añosos y en aquellos con enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca congestiva, actualmente se requiere de nuevos métodos para su implementación en esta población, que reúnan las condiciones necesarias de seguridad y calidad asociadas a un bajo costo.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál de los siguientes factores predice en forma independiente la realización exitosa del proceso de preparación purgante?

- A. La implementación de un programa educativo para el personal hospitalario
- B. El uso de una solución de polietilenglicol y electrolitos
- C. La hospitalización previa del paciente
- D. El uso de fosfato de sodio

[Respuesta Correcta](#)

---

## UTILIZACION DEL STENT EN TRATAMIENTO DE ANEURISMAS ARTERIALES INFECTADOS

Seúl, Corea del Sur

El tratamiento endovascular con stent de los aneurismas infectados es promisorio cuando se controla adecuadamente la infección. El tratamiento endovascular con stent de los aneurismas infectados es prometedor cuando se controla adecuadamente la infección. El tratamiento endovascular con stent de los aneurismas infectados es prometedor cuando se controla adecuadamente la infección.

Journal of Endovascular Therapy 13(3): 338-345, Jun 2006

*Autores:*

Lee KH, Won JY, Lee DY

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Radiology and Research Institute of Radiological Science

*Título original:*

Stent-Graft Treatment of Infected Aortic and Arterial Aneurysms

*Título en castellano:*

Tratamiento Endovascular con Stent en los Aneurismas Arteriales Infectados

## Introducción

Los aneurismas infectados se tratan habitualmente con la implantación de un injerto o la derivación quirúrgica, seguido de antibioticoterapia prolongada. A pesar del diagnóstico precoz, la antibioticoterapia adecuada y la técnica quirúrgica utilizada, la morbimortalidad de los pacientes con aneurismas infectados aún es elevada (20% al 40%).

En décadas pasadas, se colocaron *stents* para el tratamiento de los aneurismas torácicos y de la aorta abdominal con buenos resultados; no obstante, sólo esporádicamente se colocaron en aneurismas infectados. El propósito de los autores en este trabajo fue evaluar la viabilidad y eficacia de la colocación de *stents* en los aneurismas infectados.

## Pacientes y métodos

Los autores evaluaron retrospectivamente 8 pacientes desde octubre de 1997 hasta junio de 2004 que presentaban riesgo quirúrgico elevado. Los *stents* se colocaron con la aprobación de la junta directiva institucional y el consentimiento informado de los pacientes.

Se eligieron *stents* con un diámetro entre 10% a 15% mayor que el extremo proximal y distal del vaso no lesionado y lo suficientemente largos como para contactar con el tejido sano. Utilizaron distintos tipos, que dependieron de la localización y morfología del aneurisma. En 6 pacientes, la colocación del *stent* fue por vía femoral; 2 casos que presentaban lesión en la arteria femoral fueron abordados a través de la arteria poplítea ipsilateral. Todos los sujetos recibieron un bolo endovenoso de 3 000 a 5 000 unidades de heparina antes del procedimiento. Un *stent* fue colocado por vía quirúrgica; el resto, por vía percutánea. La hemostasia fue por compresión manual.

Ante la mínima sospecha de aneurisma infectado y luego de realizar los cultivos correspondientes se utilizaron antibióticos de amplio espectro. El tratamiento antibiótico por vía endovenosa se mantuvo por 6 semanas seguido de la terapia supresiva por vía oral.

El seguimiento clínico y por tomografía axial computarizada fue realizado al mes del procedimiento, luego cada 3 a 6 meses por 2 años y, por último, anualmente.

## Resultados

Seis de los 8 pacientes tuvieron hemocultivos positivos; un sujeto con hemocultivo negativo tuvo cultivo positivo del material de la herida y otro paciente presentó diagnóstico de tuberculosis con absceso del psoas. A pesar de que la tinción de Ziehl-Nielsen y los hemocultivos fueron negativos, se inició tratamiento empírico antituberculoso con mejoría del absceso, lo que sugirió la etiología tuberculosa.

La extracción del *stent* del aneurisma infectado fue eficaz en todos los pacientes, si bien algunos requirieron desbridamiento de la herida infectada, otros presentaron hemoperitoneo por ruptura del aneurisma de la arteria ilíaca común derecha y necesitaron nefrostomía percutánea con catéteres de drenaje. Un paciente tuvo una hemorragia gastroduodenal activa por una fístula aortoduodenal. En el sujeto con diagnóstico de tuberculosis se colocó un catéter de drenaje percutáneo en el músculo ilíaco.

La eficacia clínica fue del 62%; los fallecimientos se produjeron por fístula aortoesofágica y sepsis, hemorragia activa debida a una fístula aortoduodenal y por la persistencia de la infección y ruptura recurrente del aneurisma infectado.

El seguimiento abarcó desde 26 días a 8 años. El aneurisma infectado se resolvió por completo en todos los sobrevivientes y no presentaron infección del *stent*.

## Discusión

Existen resultados favorables y desfavorables en el uso del *stent* como método para reparar los aneurismas infectados. En este estudio, los autores observaron resultados similares a los alcanzados con la cirugía a cielo abierto. El tratamiento antibiótico por vía endovenosa durante la colocación del *stent* fue el principal responsable de los resultados favorables, mientras que el desbridamiento quirúrgico y el drenaje percutáneo eliminaron la fuente de infección en la mitad de los pacientes.

A pesar de la eficacia obtenida, 3 pacientes murieron por complicaciones como fístulas, infección persistente y ruptura recurrente del aneurisma. Si bien la colocación de *stents* es ineficaz en pacientes sépticos con riesgo inminente de ruptura del aneurisma, en éstos no se tuvo otra opción que colocar el *stent*, debido a que los cirujanos se negaron a operarlos.

Según estudios previos, los principales factores coadyuvantes al fracaso en la colocación de *stents* fueron la infección activa y la fístula aortoentérica. Cuanto mayor sea el contacto del *stent* con tejido vascular sano en ambos extremos, mayor será la eficacia terapéutica, señalan los autores.

En coincidencia con lo observado por los investigadores, varios estudios señalan la elevada mortalidad por sepsis y hemorragias que presentan los pacientes con fístulas aortoesofágicas y aortoentéricas. A pesar de los índices de fracaso en el tratamiento endovascular de las segundas, los *stents* pueden servir en forma transitoria hasta estabilizar hemodinámicamente a los pacientes para la cirugía.

La duración del tratamiento por vía endovenosa al realizar terapias endovasculares no está consensuado. También se encuentra en discusión la duración posterior del tratamiento supresivo por vía oral. Algunos médicos lo indican de por vida, mientras que otros lo suspenden ante la falta de prueba clínica, bacteriológica y radiológica de sepsis. El criterio de los autores reside en tratar a los pacientes con antibióticos por vía endovenosa durante por lo menos 6 semanas después del procedimiento. El tratamiento supresivo por vía oral se evalúa caso por caso de acuerdo con los parámetros de infección clínicos y de laboratorio.

Mientras que el método quirúrgico convencional de los aneurismas infectados permite el desbridamiento local y disminuye la fuente probable de infección, el método endovascular puede reducir la morbimortalidad, al evitar la cirugía a cielo abierto, la heparinización completa, la pérdida significativa de sangre y la derivación cardiopulmonar.

La evaluación y el tratamiento de la infección durante la colocación del *stent* y en el seguimiento son absolutamente necesarios para lograr la eficacia en el tratamiento de los aneurismas infectados. Este estudio muestra el índice de eficacia promisorio en la colocación de *stents* en aneurismas infectados. Sin embargo, el tratamiento adecuado de la infección antes de colocar el *stent* es indispensable, concluyen los autores.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Por cuánto tiempo deberían indicarse antibióticos por vía endovenosa luego de la colocación de un *stent* en un aneurisma infectado?**

- A. Cuatro semanas.**
- B. Cinco semanas.**
- C. Seis semanas.**
- D. Ocho semanas.**

**Respuesta Correcta**

---

## ● DIFERENTES FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON PROGRESION DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA EN VASOS GRANDES Y PEQUEÑOS

San Diego, EE.UU.

La progresión de la enfermedad arterial periférica de vasos grandes se asocia con el tabaquismo y la relación colesterol total/colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, mientras que en vasos pequeños se relaciona con la diabetes.

Circulation 113(22):2623-2629, Jun 2006

*Autores:*

Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Family and Preventive Medicine, University of California

*Título original:*

Risk Factors for Progression of Peripheral Arterial Disease in Large and Small Vessels

*Título en castellano:*

Factores de Riesgo para la Progresión de la Enfermedad Arterial Periférica en Vasos Grandes y Pequeños

### Introducción

Los hallazgos en el campo de la biología molecular y celular han modificado el concepto de enfermedad aterosclerótica. Parecen existir diferentes caminos para su inicio y progresión, que difieren de aquellos que desencadenan la enfermedad cardiovascular. Los factores de riesgo que contribuyen a la aterosclerosis en diferentes órganos y segmentos vasculares (vasos proximales o distales) no son idénticos. Los marcadores de inflamación de fase aguda, como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) y el amiloide sérico A (SAA [*serum amyloid-A*]), y otras sustancias como la lipoproteína(a) (Lp[a]) y la homocisteína (HC) parecen asociarse con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica; no obstante, aún debe investigarse si estos factores contribuyen con la iniciación o progresión del proceso aterosclerótico. Por otro lado, la obtención de resultados contradictorios ha abierto el debate sobre el papel de la inflamación en la fisiopatología de la enfermedad de pequeños vasos en diferentes territorios arteriales.

Los autores realizaron un estudio longitudinal en el que evaluaron el papel de los factores de riesgo tradicionales y nuevos sobre la progresión de la enfermedad arterial periférica (EAP), con foco especial sobre las diferencias potenciales entre los predictores de progresión de esta enfermedad en vasos grandes (VG) y vasos pequeños (VP). La hipótesis planteada por los autores señaló que los factores que contribuyen a la progresión de la EAP diferían en ambos vasos.

### Métodos

Entre 1990 y 1994 fueron convocados, para una nueva evaluación vascular, los pacientes sometidos a una evaluación arterial de los miembros inferiores en el *San Diego VA Center* o en los laboratorios vasculares de la Universidad de California durante los 10 años previos. En total, los autores evaluaron la progresión de la EAP en 403 sujetos. En caso de datos disponibles sobre ambas piernas, se seleccionaron aquellos correspondientes al miembro inferior con mayor reducción del índice tobillo-brazo (ITB) o del índice dedo-brazo (IDB), o con el menor incremento de ambos índices. Estos datos se obtuvieron luego de la medición de la presión arterial en los tobillos, *hallux* y brazos mediante esfigmomanómetro. Las señales fueron detectadas por fotopletimografía en el primer y tercer dedos del pie. Los parámetros sanguíneos evaluados comprendieron colesterol total y triglicéridos, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc [*high-density lipoprotein cholesterol*]), PCR-as, SAA, Lp(a) y HC total. Para estimar la

progresión de la EAP-VG, los autores emplearon la disminución del ITB, mientras que la de los VG fue definida como el 10% más elevado de la reducción del ITB. Por su parte, para estimar la progresión de la EAP-VP, evaluaron la reducción del IDB y su análisis se realizó en un subgrupo de 290 pacientes con una modificación del ITB dentro del intervalo -0.15 a 0.15. El 10% mayor de la reducción del IDB se consideró progresión significativa de la EAP-VP. El decilo más elevado de disminución fue considerado progresión mayor, con reducción de -0.3 del ITB para progresión de la EAP-VG y de -0.27 del IDB para EAP-VP.

## Resultados

La población incluyó 351 hombres y 52 mujeres. La prevalencia de ITB < 0.9 de base fue de 44.9%. El período promedio de seguimiento fue de 4.6 años.

### *Progresión de la EAP-VG*

Durante el seguimiento se observó una reducción significativa del ITB. Del total de pacientes con datos disponibles sobre ambas piernas, 42% presentaron reducción bilateral del ITB; 33%, incremento bilateral y 25%, evolución divergente. Fueron comparados 43 pacientes con una disminución del ITB > -0.3 con los 360 sujetos restantes. La modificación promedio del ITB en la pierna con la mayor progresión fue  $-0.43 \pm 0.13$  en el primer grupo en comparación con  $0.04 \pm 0.1$  en el grupo de referencia ( $p < 0.0001$ ). Los predictores significativos independientes de progresión de EAP-VG fueron el tabaquismo actual y la relación colesterol total/HDLc –entre los factores de riesgo tradicionales–, y la Lp(a) y la PCR-as, entre los nuevos factores de riesgo.

### *Progresión de la EAP-VP*

Durante el seguimiento se observó una reducción significativa del IDB. Los autores compararon 29 pacientes con disminución de este índice > -0.27 con los 261 sujetos restantes. Como resultado, en el primer grupo verificaron la modificación media del IDB en la pierna con la mayor disminución del índice, que fue de  $-0.41 \pm 0.12$  en comparación  $0.02 \pm 0.15$  en el grupo de referencia ( $p < 0.0001$ ). El ITB inicial de la pierna correspondiente no resultó significativamente diferente entre aquellos con progresión de la EAP-VP o sin ella. La modificación del ITB entre ambos grupos no difirió sustancialmente. El único predictor de progresión de la EAP-PV fue la diabetes.

## Discusión

El presente estudio longitudinal confirmó la hipótesis planteada por los investigadores: los factores de riesgo para la progresión de la EAP de VG y VP son diferentes. Si bien los resultados respecto de las modificaciones del ITB y del IDB coincidieron con los de un estudio transversal previo en otra cohorte –dado que se observaron factores de riesgo diferentes para EAP-VG y EAP-VP–, en el presente estudio se demostró el papel exclusivo de la diabetes en la progresión de la EAP-VP durante un seguimiento de aproximadamente 5 años.

Un criterio riguroso de progresión de la EAP-VG es la reducción del ITB < -0.3, que excede en forma sustancial la variabilidad de medición del ITB. Esto puede reflejar enfermedad no sólo en las arterias de la pantorrilla sino también en arterias proximales más grandes; por ello, el ITB es considerado un marcador de enfermedad de VG. En forma similar, el criterio de progresión de EAP-VP de disminución del IDB > -0.27 (sin una modificación significativa del ITB) supera en gran medida su intervalo de variabilidad de medición. Una disminución del IDB sin una modificación significativa del ITB se relaciona con progresión de la enfermedad en las arterias de los pies con diámetro < 3 mm.

La reducción promedio de -0.06 del ITB durante 5 años (-0.012/año) es mucho más elevada que la disminución de -0.025 en 5 años observada en la población general, y es similar a la reducción de -0.014/año verificada en una cohorte de pacientes con claudicación intermitente. El presente estudio mostró una reducción del ITB > -0.15 en 28% de los pacientes, similar al 30% observado luego de 5 años en una cohorte contemporánea de sujetos sometidos a cirugía vascular. No obstante, el análisis realizado por los autores es el único en excluir piernas con elevado nivel de aumento del ITB (0.15), dado que este trastorno difiere del proceso aterosclerótico y podría



obstaculizar la medición precisa de la progresión de la EAP.

Entre los factores de riesgo tradicionales, el predictor más fuerte de progresión de la EAP-VG fue el tabaquismo actual. Estos datos –basados en mediciones objetivas– coinciden con la mayoría de los estudios sobre progresión clínica de la EAP. El tratamiento de primera línea para pacientes con EAP fumadores consiste en dejar el hábito; asimismo, en el Estudio de Salud Cardiovascular, el tabaquismo resultó el predictor más fuerte de disminución del ITB. La diabetes, considerada otro factor importante de riesgo para EAP, afecta principalmente los VP. Respecto de la relación entre diabetes y EAP en pacientes quirúrgicos, recientemente se ha descrito el compromiso predominante de arterias distales con menores posibilidades de revascularización y mayores tasas de amputación. La diabetes afecta las arterias de los miembros de 2 maneras: en primer lugar, por la enfermedad aterosclerótica oclusiva y, segundo, mediante el aumento de la rigidez de la pared arterial relacionado con calcinosis de la capa media. A pesar de la exclusión de miembros inferiores con ITB elevado y mayor incremento de este índice, los autores no pueden excluir que, en algunas piernas, la progresión paralela de la rigidez arterial no encubra la progresión de enfermedad oclusiva, con un consiguiente ITB “pseudonormal” con reducción del IDB. El ITB constituye un marcador imperfecto de la perfusión de los miembros inferiores en pacientes con diabetes, por lo que siempre debe asociarse la medición del IDB.

Respecto de los marcadores nuevos, la PCR-as y el SAA se relacionan con progresión de la aterosclerosis en las arterias carótidas. Los resultados del presente estudio sugieren un papel predictivo del primer marcador en la progresión de la EAP-VG. La aparición de EAP sintomática presenta correlación con el nivel de PCR-as. En pacientes con EAP grave, este marcador es un fuerte predictor de episodios cardiovasculares fatales y no fatales. El presente estudio no mostró asociación entre HC y progresión de la EAP. Los resultados de los estudios *in vitro* sugieren que el efecto deletéreo principal de este marcador podría relacionarse con eventos trombóticos agudos más que con la progresión de la aterosclerosis. Ya se había demostrado que Lp(a) se asocia en forma independiente con la EAP prevalente y, de manera inversa, con el ITB. El presente estudio es el primero en cuantificar en forma objetiva el papel de Lp(a) en la progresión de la EAP.

### **Conclusión**

En la presente cohorte de pacientes vasculares, los autores confirmaron el papel del tabaquismo activo y de la relación colesterol total/HDLc en la progresión en la EAP-VG y aportaron datos respecto de la importancia de Lp(a) y PCR-as como nuevos marcadores de progresión de la EAP-VG. La progresión de la EAP-VP presentó correlación sólo con la diabetes; esto sugiere, concluyen los expertos, una fisiopatología diferente para la progresión de la EAP en VG y VP.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**Señale cuáles de los siguientes factores se asocian con progresión de la enfermedad arterial periférica en los vasos de mayor calibre:**

- A. Tabaquismo activo.**
- B. Relación colesterol total/colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad.**
- C. Lipoproteína (a).**
- D. Proteína C reactiva de alta sensibilidad.**

**Respuesta Correcta**

---

## **EVALUAN LA QUIMIORRADIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER PANCREATICO**

Lyon, Francia

En la actualidad las quimiorradioterapias neoadyuvantes en pacientes con cáncer del páncreas se encuentran en curso de evaluación, y no está disponible ningún ensayo aleatorizado que las compare con las secuencias terapéuticas adyuvantes.

Gastroentérologie Clinique et Biologique 30(12):1375-1382, Dic 2006

*Autores:*

Girard N, Mornex F, Partensky C, Delpero JR

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Centre Hospitalier Lyon-Sud

*Título original:*

Intérêt de la Chimio-Radiothérapie Néoadjuvante dans le Cancer Pancréatique

*Título en castellano:*

Interés de la Quimiorradioterapia Neoadyuvante en el Cáncer Pancreático

### **Introducción**

El cáncer de páncreas causa más de 2 500 muertes cada año en Francia y es una de las principales causas de mortalidad en los países desarrollados. La cirugía es la única terapéutica que se asocia con supervivencia prolongada, pero sólo se puede llevar a cabo en el 15% a 20% de los casos debido a la temprana infiltración tumoral de los tejidos peripancreáticos, de los ganglios locorregionales y de las estructuras vasculares mesentéricas.

Por otra parte, luego de la cirugía exclusiva, la existencia de micrometástasis tempranas explica las tasas elevadas de recidiva locorregional (50% a 80%), y la escasa supervivencia a largo plazo (15% a 20% de los pacientes). Con el fin de mejorar esos resultados muchos autores evaluaron la posibilidad de realizar estrategias terapéuticas multimodales que incluyen la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, llevadas a cabo en forma adyuvante o neoadyuvante. Los tratamientos neoadyuvantes son un concepto reciente en patología tumoral pancreática: en los casos de tumores inicialmente resecables, permiten dispensar a todos los pacientes un tratamiento complementario asociado a la cirugía; en los casos de tumores localmente avanzados, llevan a la mejor selección de los enfermos que podrían beneficiarse secundariamente con la resección.

### **Ventajas de los tratamientos neoadyuvantes**

En caso de tumor pancreático inicialmente resecable, la radioterapia y la quimioterapia adyuvantes se acompañan de reducción del 30% al 70% para las recidivas locorregionales y aumento de supervivencia de 6 a 11 meses, según los estudios. De todas maneras, y a pesar de la disminución de la mortalidad por la pancreatectomía, las complicaciones posoperatorias son frecuentes y pueden retrasar no solamente el inicio de la terapia adyuvante sino también dificultar el manejo óptimo. La administración de la quimioterapia y de la radioterapia en forma preoperatoria podría, por lo tanto, aumentar la eficacia global del tratamiento.

Muchas otras consideraciones teóricas están a favor del tratamiento neoadyuvante. En los casos de tumores pancreáticos resecables, la radioterapia y la quimioterapia son más eficaces sobre las células tumorales suficientemente oxigenadas cuya vascularización no ha sido perturbada por la cirugía. Además, el tratamiento preoperatorio puede actuar sobre los tejidos peritumorales y reducir el riesgo de diseminación tumoral perioperatoria. Por otra parte, las estrategias neoadyuvantes podrían asociarse con mejor tolerancia gastrointestinal de la radioterapia.

Los tratamientos neoadyuvantes permiten seleccionar mejor los pacientes que se beneficiarían con la resección del tumor pancreático, al definir una ventana de observación de la evolución tumoral de 4 a 6 semanas antes de la cirugía.

En los pacientes con tumores pancreáticos localmente avanzados inicialmente no resecables, el tratamiento neoadyuvante debe emplearse como tratamiento de inducción, ya que puede disminuir el volumen tumoral, las extensiones tumorales peripancreáticas y la eventual afección ganglionar y vascular.

### **Cómo modifican los tratamientos neoadyuvantes el manejo diagnóstico y sintomático**

En el caso del tratamiento neoadyuvante, la falta de exploración quirúrgica previa a la terapéutica hace que la confirmación del diagnóstico y de la extensión tumoral sean obtenidos con métodos poco invasivos y eficaces; la laparoscopia fue propuesta para evaluar inicialmente la extensión tumoral y locorregional. Por el contrario, la evaluación tomodensitométrica exclusiva llevaría a considerar como localmente avanzados tumores en realidad metastásicos a nivel peritoneal o hepático, que son claramente no elegibles para la quimiorradioterapia.

### **Factibilidad de la quimiorradioterapia**

Los protocolos de tratamiento neoadyuvante han sido desarrollados a partir de los resultados obtenidos con terapéuticas adyuvantes. Todas las series de estudios mostraron que es factible la resección quirúrgica luego de la quimiorradioterapia neoadyuvante (en ausencia de progresión tumoral), y que en los casos de tumores inicialmente resecables la cirugía no ha sido jamás aplazada o impedida por la toxicidad del tratamiento. La morbilidad operatoria oscila entre el 15% y el 30%, y es similar a la de las series quirúrgicas habituales.

### **Resultados del tratamiento neoadyuvante en tumores inicialmente resecables**

Si bien los estudios de fase II mostraron tasas de respuesta objetivas situadas entre el 25% y el 50%, con tasas de resección entre el 45% y el 74%, los resultados del tratamiento neoadyuvante en los pacientes afectados por un tumor pancreático inicialmente resecable varían entre los ensayos. De todos modos, a pesar de que esta secuencia parece ser eficaz y poco tóxica, no existe ningún estudio de fase III que las compare con los tratamientos adyuvantes.

### **Eficacia del tratamiento neoadyuvante en los tumores localmente avanzados**

Muchas series de estudios con pacientes afectados por tumores localmente avanzados inicialmente no resecables informaron acerca de la eficacia de los tratamientos neoadyuvantes. En esos ensayos, con tasas de respuesta variables, entre 0 y 59%, la reducción del estadio tumoral en forma suficiente para permitir la resección curativa, asociada con el aumento de la supervivencia en aproximadamente 10 meses, raramente era efectiva, con tasas de resección entre el 20% y el 30%. La definición de la resecabilidad de los tumores pancreáticos tratados por medio de la quimioterapia neoadyuvante debe, por lo tanto, ser estandarizada.

### **Importancia de la evaluación estandarizada de los tratamientos neoadyuvantes**

Debido al importante papel pronóstico de la extensión tumoral local y locorregional y de la resección quirúrgica completa, los criterios de resección de los tumores pancreáticos deben ser definidos precisamente en el momento del diagnóstico y luego de la quimiorradioterapia, para comparar los diferentes estudios disponibles y para confrontar los tratamientos adyuvantes y los neoadyuvantes. En tomografía, la ausencia de patología extrapancreática, de afección del cruce venoso mesentérico portal, y de extensión directa al tronco celíaco o a la arteria mesentérica superior son los criterios utilizados para lograr resecabilidad del 80% y tasa de márgenes positivos del 17%. No parece que la laparoscopia deba ser utilizada rutinariamente como medio de reevaluación luego del tratamiento neoadyuvante, ya que predice la resecabilidad en solamente el 35% de los casos.

La pancreatomectomía debe ser un procedimiento estandarizado, con el fin de evitar el riesgo de resección incompleta, que se relaciona con escaso control local y con ausencia de beneficio sobre la

supervivencia. El examen de la pieza operatoria debe ser realizado por el cirujano y el patólogo, con medición precisa del margen retroperitoneal. Los estudios anatomopatológicos demuestran reducción de la afección de los márgenes de resección luego del tratamiento neoadyuvante en los casos de tumores inicialmente resecables, con reducción del 51% al 26% y con efecto favorable sobre la supervivencia.

Actualmente, el concepto de quimioterapia neoadyuvante se presenta atractivo, eficaz y realizable, ya sea en los casos de pacientes con tumor pancreático inicialmente resecable como en los que presentan tumores localmente avanzados. De todas maneras, debido a la falta de estudios aleatorizados disponibles, la quimioterapia neoadyuvante de los cánceres pancreáticos no debe recomendarse fuera de los ensayos clínicos, señalan los autores.

Las estrategias neoadyuvantes modifican el manejo inicial diagnóstico y sintomático de los enfermos afectados por tumores pancreáticos. Varios estudios recientes de fases I y II mostraron la factibilidad y la eficacia, tanto en términos de tolerancia como de control local y de supervivencia, de las combinaciones terapéuticas neoadyuvantes que asocian la quimioterapia y la radioterapia en forma concomitante. Debido a la agresividad de los tumores del páncreas, los agentes citotóxicos más recientes deben ser asociados a las técnicas más modernas de irradiación. Además de las estrategias neoadyuvantes puras, se encuentran actualmente en estudio varias alternativas secuenciales, como en el caso de los tumores pancreáticos resecables, en los que la quimioterapia inicial seguida de quimiorradioterapia seleccionaría a los pacientes que se podrían beneficiar rápidamente con una cirugía curativa. En los casos de tumores localmente avanzados, la quimiorradioterapia raramente permite una disminución de la estadificación suficiente para efectuar la resección curativa secundaria, por lo que la alternativa consistiría en la prosecución de la quimioterapia exclusiva.

El estudio aleatorizado FFCD-SFRO 2000-01, compara en ese contexto la quimiorradioterapia basada en el cisplatino y el 5-fluorouracilo, con la quimioterapia sola por medio de la gemcitabina. Por lo tanto, la estrategia de tratamiento multimodal de los cánceres pancreáticos debería ser encarada como una verdadera "cronoterapia".

En la actualidad, las quimiorradioterapias neoadyuvantes se encuentran en curso de evaluación, y no está disponible ningún ensayo aleatorizado que las compare con las secuencias terapéuticas adyuvantes. Es necesario, concluyen los autores, una mejor estandarización de las evaluaciones radiológicas y anatomopatológicas, iniciales y posteriores a la quimiorradioterapia neoadyuvante, para seleccionar más adecuadamente qué pacientes se beneficiarían con este manejo multimodal.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿En qué porcentaje de pacientes con cáncer del páncreas es posible realizar la cirugía?

- A. 70%.
- B. 90%.
- C. 5%.
- D. 15% a 20%.

[Respuesta Correcta](#)

---

**● LOS DISPOSITIVOS QUE SUMINISTRAN DROGAS A REQUERIMIENTO DEL PACIENTE SON MUY EFECTIVOS PARA**

## ALIVIAR EL DOLOR POSOPERATORIO

Bruselas, Bélgica

La analgesia controlada por el paciente es un sistema de suministro de drogas en dosis predeterminadas para aliviar el dolor cuando la intensidad con que percibe el síntoma le induce a hacerlo. Entre las empleadas con más frecuencia se encuentran morfina, fentanilo, sufentanilo, remifentanilo, petidina, piritramida, hidromorfona, tramadol, ketamina y naloxona.

Drugs 66(18):2321-2337, 0 2006

*Autores:*

Momeni M, Crucitti M, De Kock M

*Institución/es participante/s en la investigación:*

*Título original:*

Patient-Controlled Analgesia in the Management of Postoperative Pain

*Título en castellano:*

Analgesia Controlada por el Paciente en el Manejo del Dolor Posoperatorio

### Introducción

La analgesia controlada por el paciente (ACP) es un sistema de suministro de drogas que consiste en el empleo de una bomba de infusión controlada por un microprocesador, con la cual los pacientes pueden recibir, según sus necesidades circunstanciales, dosis reducidas y predeterminadas de analgésicos para aliviar el dolor.

El método comenzó a aplicarse a comienzos de la década del 90 y, a partir de entonces, encontró amplia y generosa aceptación para el manejo del dolor posoperatorio; así, fue incorporado a la práctica clínica diaria para optimizar la analgesia de los pacientes operados. En la actualidad existen numerosos modelos y todos tienen en común la capacidad de evitar cualquier acceso a la droga o al programa de manejo, a menos que el médico o la enfermera introduzcan un código. Un tubo con forma de 'ye' se ubica entre el reservorio para la droga y el catéter endovenoso; aquél tiene una válvula antirreflujo y antisifón para evitar sobredosis accidentales.

Los componentes del programa del dispositivo son los siguientes: dosis de carga inicial, dosis de un bolo o a demanda, intervalo de cierre (IC), tasa de infusión basal con límites a la primera hora y a las 4 horas. La dosis de carga inicial puede ser activada tanto por la enfermera como por el médico, a los efectos de titular la medicación para lograr el mínimo nivel de analgesia. El hecho de establecer la analgesia inicial es un componente importante para la efectividad de la ACP. La dosis de carga inicial debe ser suministrada en la sala de recuperación de acuerdo con el estado hemodinámico del paciente y hasta que la escala visual analógica sea igual o menor de 4 (para una escala en que 1-3 es dolor leve, 4-6 es dolor moderado y 7-10 es dolor muy intenso).

La dosis a demanda es la cantidad reducida de analgésico que el paciente recibe cada vez que activa el sistema. Los dispositivos iniciales estaban calibrados para mililitros o miligramos, mientras que los más actuales permiten dosis de  $\mu\text{g}$ , con lo cual se reducen los errores potenciales cuando se emplean drogas distintas de la morfina. La mayor eficacia y seguridad dependen de la selección de una dosis a demanda lo suficientemente reducida para minimizar los efectos adversos pero, a la vez, adecuada para obtener analgesia satisfactoria.

El IC es el período durante el cual no se entregará droga, aunque el paciente active el botón de demanda. Los IC breves con mayor probabilidad resuelven los problemas que dependen de gran variabilidad entre los distintos pacientes en relación con la farmacodinamia de los opioides.

Independientemente del opioide que se emplee, la duración óptima del IC es de 5-10 minutos.

La infusión basal es una tasa constante que se suministra, aun en situaciones en que el paciente no active el sistema. Las precauciones a tomar derivan de la relación de la dosis con la posible depresión respiratoria que la droga pueda inducir.

Algunos de los dispositivos disponibles en el mercado permiten dosificaciones máximas de 1, 4 horas o ambas. Limitan las dosis acumuladas que se suministran dentro de esos períodos, aunque tal aplicación es discutible: quienes la apoyan aducen mayor seguridad, mientras que sus detractores argumentan que no existen datos clínicos para sustentarla.

Desde su introducción, los dispositivos han sufrido algunas modificaciones. En algunos casos se han tomado en cuenta los antecedentes de demanda y los puntajes de dolor registrados electrónicamente. Otros equipos pueden activarse mediante un soplido, en lugar de apretar un botón con la mano. En la actualidad, existen aparatos aptos para su empleo en atención ambulatoria.

### **Analgesia con opioides**

Los opioides se acoplan a receptores  $\mu$  de opioides, a los que la droga se une en forma completa, por lo cual se constituyen en la primera elección para los dolores agudos; no obstante se considera que no existe la droga ideal, calificada así tanto por pacientes como por clínicos, debido a las diferentes percepciones de los síntomas y de las modificaciones que pueden producirse mediante recursos farmacológicos.

#### *Morfina*

Es el prototipo de agonista opioide contra el que se comparan los demás opioides y la primera elección para ACP por vía endovenosa, la más evaluada y la que se emplea con mayor frecuencia. Las concentraciones de morfina en plasma después de las inyecciones por vía endovenosa no se correlacionan estrictamente con la actividad farmacológica del opioide. Las discrepancias reflejan la demora en la penetración de la morfina a través de la barrera hematoencefálica. Como resultado, los efectos analgésicos y depresores de la respiración pueden no expresarse durante las altas concentraciones plasmáticas iniciales y, por otra parte, persistir a pesar de que las concentraciones ya se encuentren en descenso.

Las dosis a demanda de 1-2 mg, el IC de 5-10 minutos y las dosis máximas de 4 horas de 20 mg a 30 mg son los parámetros que se emplean en los ensayos clínicos. Si fuera necesario, podría emplearse una infusión continua de 0.5 mg por hora.

La vía metabólica principal de la morfina es la conjugación con el ácido glucurónico en el hígado y otros sitios como los riñones. Los efectos opioides son producidos por la morfina-6-glucurónido a través de sus acciones sobre los receptores  $\mu$ . La potencia y la duración son mayores que los de la morfina y es posible que gran parte de los efectos analgésicos atribuidos a este agente, en realidad, se deban a este metabolito.

Debido a que el metabolismo renal contribuye significativamente al metabolismo total de la morfina y que la eliminación de los glucurónidos puede verse alterada en casos de insuficiencia renal; en esta situación es posible la acumulación de metabolitos y, en consecuencia, puede producirse depresión ventilatoria aun con dosis reducidas de la droga. Por lo tanto, en estas condiciones se recomienda el empleo de otros opioides.

Los efectos adversos de la morfina suministrada con ACP también son atributos de otros agonistas de receptores opioides disponibles por cualquier vía, los más frecuentes incluyen náuseas, vómitos, prurito, depresión respiratoria, sedación, confusión y retención urinaria. La hiperalgesia inducida es una situación compleja que puede aparecer después de suministrar opioides por vía intravenosa en forma aguda o por períodos prolongados.

#### *Fentanilo*

Es un compuesto de amilopiperidina, un agonista puro de receptores opioides con alta afinidad por los receptores  $\mu$ . A diferencia de la morfina, posee alta liposolubilidad, que facilita su transferencia a través de la barrera hematoencefálica. Debido a su naturaleza lipofílica, el fentanilo tiene un comienzo de acción analgésica más rápido que la morfina y es 75-100 veces más potente. Sin

embargo, cuando se lo administra por vía endovenosa, una dosis única de fentanilo tiene acción breve, lo que refleja su rápida redistribución hacia tejidos inactivos como la grasa y los músculos esqueléticos. En el hígado se metaboliza a norfentanilo, que se excreta por riñones y se puede detectar en orina a las 72 horas de la aplicación de una dosis simple por vía endovenosa. Los estudios en animales sugieren que el norfentanilo tiene potencia analgésica por sí mismo, aunque menor que el fentanilo, del que tuvo origen. Debido a su rápido comienzo de acción, es útil para ACP. La eficacia y tolerancia han sido evaluadas en numerosas oportunidades. La dosis a demanda se estudió en diversas investigaciones en dosis entre 10 µg y 50 µg y el IC varió entre 0 y 10 minutos.

#### *Sufentanilo*

Es un análogo del fentanilo. La potencia analgésica es 5 a 10 veces la de este último. Su franca afinidad por los tejidos es compatible con la naturaleza lipofílica de la droga, que permite la penetración a través de la barrera hematoencefálica y rápido comienzo de los efectos sobre el sistema nervioso central. Es metabolizado por *N*-dealquilación y *O*-demetilación. La depuración es hepática por lo cual depende del flujo circulatorio del hígado pero no de las alteraciones en la capacidad de esta glándula para metabolizar drogas. Para la ACP conviene suministrar en bolo en dosis de 4-6 µg y emplear un IC de 5-10 minutos.

#### *Remifentanilo*

Es un agonista selectivo de los receptores  $\mu$  con potencia analgésica similar a la del fentanilo. A pesar de que está químicamente vinculado con la familia de este último, es estructuralmente distinto debido a su unión con un éster, que hace a la droga susceptible a la hidrólisis por esterasas no específicas que radican en el plasma y los tejidos, que lo transforman en metabolitos inactivos. Esta vía metabólica le otorga acción breve, efectos precisos y rápidamente titulables como resultado de su comienzo y final de acción rápidos, efectos no acumulativos y rápida recuperación después de interrumpir el suministro. Por ello es útil en el trabajo de parto y en procedimientos breves, aunque muy dolorosos, como la litotricia extracorpórea por onda de choque. Se debe estar alerta al hecho de la posible depresión respiratoria desencadenada por la droga

#### *Petidina (meperidina)*

Es un opioide sintético agonista a los receptores  $\mu$  y  $\kappa$ . En su estructura es similar a la atropina, por ello posee efectos antiespasmódicos. Tiene una potencia equivalente a un décimo de la de la morfina. Por esa razón, 10 mg a demanda es el equivalente analgésico a 1 mg de morfina. Dura entre 2 y 4 horas, su acción es más breve que la de la morfina. En el hígado se metaboliza a norpeptidina, que se excreta por vía urinaria. Mientras permanece en circulación estimula el sistema nervioso central, acción que se manifiesta a través de ansiedad, temblores y convulsiones de la magnitud de un *gran mal*. La dosis de 10 mg/kg/día es la máxima aceptable para ACP, cuya permanencia no debe superar los 3 días de tratamiento. Por efecto de la acumulación pueden aparecer efectos adversos como ansiedad, nerviosismo, alucinaciones, crisis epileptoides y temblores que se observan en el 14% de los pacientes. La petidina está absolutamente contraindicada en pacientes con epilepsia, insuficiencia renal y hepática y en pacientes que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa.

#### *Piritramida*

Es un opioide sintético con actividad agonista sobre los receptores  $\mu$ . Tiene una potencia de 0.7 veces la de la morfina. La acción comienza a los 2-4 minutos de ser inyectada por vía endovenosa. La eliminación de la vida media parece exceder la duración de la analgesia clínicamente efectiva durante el tratamiento del dolor agudo; por esta razón, la dosis debe titularse cuidadosamente durante los tratamientos prolongados a fin de evitar su acumulación. Está contraindicada en la porfiria.

### *Hidromorfona*

Es un derivado de la morfina, 6 a 8 veces más potente que aquélla. Se utiliza para analgesia de pacientes que no toleran la morfina y para aquellos que presentan insuficiencia renal.

### *Tramadol*

Es un opioide sintético del grupo aminociclohexano. Se acopla a los receptores  $\mu$  aproximadamente 6 000 veces menos que la morfina y tiene afinidad más débil por los receptores  $\kappa$  y  $\delta$ , por ello en dosis clínicas no se observa depresión respiratoria. Inhibe la captación central de norepinefrina y serotonina. La acción analgésica es mediada por mecanismos opioides y no opioides, que actúan sinérgicamente para aliviar el dolor. El metabolismo es lento y grandes cantidades de la droga se eliminan por riñones sin modificar su estructura. La dosis a demanda en bolo es de 10-20 mg. Los efectos adversos incluyen transpiración profusa, sequedad de boca, náuseas, vómitos, cefaleas y mareos.

## **Drogas adyuvantes**

### *Ketamina*

La tolerancia a los opioides es un proceso favorecido por una estimulación nociceptiva paradójica en la que están involucrados los receptores de *N*-metil-*D*-aspartato. Puede combinarse con la morfina en la proporción de 2:1 y 1:1. Aun en dosis reducidas, las drogas pueden producir efectos psicomiméticos y trastornos del sensorio, por lo que los autores prefieren evitar esta asociación farmacológica.

### *Naloxona*

Es un antagonista competitivo de los receptores opioides. Su afinidad por los receptores  $\mu$  es mayor que por las otras variedades de receptores. Por el momento no existe acuerdo sobre los verdaderos beneficios de agregar esta droga a la medicación que se emplea habitualmente.

### *Clonidina*

Es un (-2-adrenorreceptor agonista con propiedades analgésicas. Sirve para suplementar la analgesia durante el acto operatorio y para suministrarse luego de la cirugía. Los autores citan una experiencia que concluyó con la recomendación del empleo de la clonidina en pacientes con antecedentes posoperatorios con náuseas y vómitos que oportunamente fueron resistentes a los tratamientos específicos para esos síntomas.

### *Lidocaína*

Es un anestésico local. Se considera que las sustancias de este tipo reducen la inflamación y la percepción del dolor. Actúa a nivel periférico, disminuyendo la liberación de mediadores de la inflamación, pero también lo hace a nivel central, a través de la modificación de las respuestas neuronales en las astas posteriores. Su suministro mediante ACP produce alivio en diferentes tipos de dolor, aunque el nociceptivo es el más resistente y, por lo tanto, requiere dosis más elevadas con el consiguiente riesgo de neurotoxicidad

## **Tratamiento de los efectos adversos más frecuentes**

### *Náuseas y vómitos*

En general, su grado depende del tipo de procedimiento quirúrgico al que el paciente fue sometido, de las drogas anestésicas empleadas, de la ansiedad, el dolor y de muchos otros factores. Las drogas que se emplean en estas circunstancias son la metoclopramida, los agonistas de los receptores de la serotonina (ondansetrón, granisetron, tropisetron), dexametasona, escopolamina transdérmica y droperidol.

### *Prurito*

Es un efecto adverso desagradable de los opioides. Se alivia mediante el agregado de droperidol.



#### *Depresión respiratoria*

Aparece en relación con el tipo de infusión basal de analgésicos, el mayor o menor control que ejercen médicos y enfermeras, el suministro concomitante de hipnóticos y sedantes, la presencia de apnea del sueño y la obesidad. A veces requiere inyectar antagonistas de los opioides.

#### *Sedación y síndrome confusional*

Se observan en pacientes con disfunción renal que reciben morfina. Para estos casos es útil la asociación de la droga opioide con paracetamol. Los cuadros de confusión y el delirio que pueden observarse durante la ACP pueden deberse a muchos factores, entre los que se deben tener en cuenta la edad de los pacientes.

#### *Retención urinaria*

Puede aparecer luego de cualquier tipo de operación o de anestesia. A veces se debe al edema posoperatorio del cuello vesical, al espasmo reflejo inducido por el dolor y a trastornos esfinterianos. La retención urinaria también es un efecto adverso de los opioides, en especial después de su inyección intraperidural o peridural. Es más frecuente en varones que en mujeres y se produce con más frecuencia cuando se emplea sonda vesical, posible causante de infección del tracto urinario.

### **ACP versus otras técnicas para aliviar el dolor**

Desde su introducción en la década del 80, la ACP siempre ha sido comparada con la analgesia controlada por enfermería; las conclusiones favorecen a la primera.

### **ACP no endovenoso**

#### *ACP peridural*

Consiste en inyectar por el catéter un anestésico local combinado con un opioide. Los beneficios son especialmente notables en pacientes de alto riesgo y en aquellos sometidos a procedimientos muy riesgosos. La analgesia peridural controlada por el paciente mejora la analgesia, la satisfacción y la seguridad, en comparación con las técnicas en bolo y con la infusión peridural convencional. No se conoce la solución peridural ideal. Suele emplearse un anestésico local de acción prolongada como la bupivacaína junto con un opioide lipofílico como el fentanilo. La dosis a demanda más empleada es de 3-6 ml del anestésico local con el agregado de opioides o sin él. Recientemente se ha propuesto morfina de depósito, que tiene numerosas partículas lipídicas que portan la droga activa. Los efectos adversos observados incluyen náuseas, vómitos, prurito, hipertermia, hipotensión y depresión respiratoria. El beneficio destacable señala la movilización posoperatoria más temprana.

#### *ACP con catéter en nervio periférico*

Es una técnica de bloqueo nervioso, mayormente empleada para el plexo braquial, el nervio ciático, el espacio interescalénico y el femoral. Las complicaciones neurológicas y las infecciones son infrecuentes. Se emplea la infusión continua de anestésico local.

#### *ACP transdérmica (percutánea)*

Es un método no invasivo que evita la necesidad de acceso endovenoso y muchos problemas que inciden en la seguridad del paciente, como un error de dosificación en el programa. El sistema percutáneo que libera hidrocloreto de fentanilo funciona mediante iontoforesis, técnica que consiste en el suministro de drogas ionizables debido a que los componentes con carga eléctrica son propulsados a través de la piel por efecto de un campo eléctrico externo. Se puede emplear lidocaína y corticoides para procesos musculares y articulares. También se puede utilizar un autoadhesivo preprogramado con un reservorio de hidrogel que contiene fentanilo, que es movilizado a través de la piel mediante una corriente de baja intensidad. Desde allí la droga pasa a la circulación para alcanzar el sistema nervioso central. Esta corriente eléctrica es activada por el propio paciente cuando por dolor necesita analgesia, pero el programa no lo autoriza a hacerlo más

de 6 veces por hora.

### **Servicio de dolor agudo**

Por lo general, es un equipo integrado por expertos en dolor y anestesistas, que se ocupan de la selección de pacientes, la educación médica, el entrenamiento de enfermeros y profesionales de planta para las salas de recuperación y de los pabellones de internación.

### **Conclusiones**

Desde que se introdujo en la práctica asistencial, la ACP revolucionó el manejo del dolor agudo. Ayudó a la difícil comprensión del concepto de dolor y cambió la actitud de los médicos frente al manejo del síntoma.

A pesar de que la morfina aún es el opioide empleado con más frecuencia, existen otras drogas indicadas para algunos pacientes en especial. Es importante conocer la farmacocinética y farmacodinámica de cualquiera de las drogas empleadas en ACP. Sin embargo, se recomienda que cada departamento elija 1 solo analgésico y que siempre se utilice en la misma concentración, porque si se cambian los protocolos aumentan los riesgos de cometer errores.

Cuando sea posible deben tenerse en cuenta otras vías de suministro distintas de la endovenosa. Los bloqueos neuroaxiales centrales y periféricos se recomiendan para evitar cualquier posible fenómeno de tolerancia o hiperalgesia debido a opioides después del suministro agudo o crónico por vía endovenosa.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

¿Con qué sustancia se conjuga la morfina en el curso de su ciclo metabólico en el hígado?

- A. Monoaminoxidasa.**
- B. Ciclopentanoperhidrofentreno.**
- C. Acido glucurónico.**
- D. Acido vainillin mandélico.**

**[Respuesta Correcta](#)**

---

## **● VENTAJAS DE LA BIOPSIA DE MAMA ASISTIDA POR VACIO EN EL MANEJO DE LESIONES SUBCLINICAS**

Nice, Francia

Se comunica la experiencia inicial de los autores con el sistema de biopsia asistido por vacío en lesiones de mama subclínicas, que presenta como ventajas la buena calidad de las muestras y, en ciertos casos, la resección completa de la lesión.

Clinical Imaging 30(2):99-107, Mar 2006

*Autores:*

Chapellier C, Balu-Mestro C, Amoretti N  
Institución/es participante/s en la investigación:  
Unite de Radiologie Mammaire, Centre Antoine Lacassagne

*Título original:*

Vacuum-Assisted Breast Biopsies. Experience at the Antoine Lacassagne Cancer Center (Nice, France)

*Título en castellano:*

Biopsias de Mama Asistidas por Vacío. Experiencia en el Centro del Cáncer Antoine Lacassagne (Niza, Francia)

## Introducción

La frecuencia y gravedad del cáncer de mama constituye un problema de salud pública para el cual se han implementado programas de tamizaje de diagnóstico por imágenes. De esta manera, se han incrementado notablemente los hallazgos radiológicos subclínicos, que requieren estudios adicionales. En la mayor parte de los casos se practican biopsias percutáneas con diversas técnicas, desde la punción aspiración con aguja fina hasta técnicas de microbiopsia más agresivas que permiten una adecuada evaluación histológica. Sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra puede afectar la seguridad diagnóstica, especialmente cuando los patólogos deben evaluar lesiones limítrofes como la hiperplasia epitelial atípica (HEA). Debido a estos inconvenientes existen varios sistemas para obtención percutánea de macrobiopsias, ideados para obtener muestras de tejido de mayor tamaño.

## Material y métodos

Los datos presentados en este trabajo se obtuvieron con la mesa estereotáxica de Fischer y el sistema de biopsia de mama asistida por vacío (BMAV) del centro donde se realizó el estudio a partir de enero de 2001.

Antes de efectuar la BMAV el radiólogo mantuvo una entrevista con cada paciente, en la cual se explicaron los hallazgos radiológicos y se valoró la factibilidad del procedimiento además de recabar datos sobre posibles alergias y alteraciones de la coagulación.

El abordaje fue elegido por la menor distancia a la lesión excepto para el cuadrante superior e interno y fue lateral en mamas pequeñas, lesiones cercanas a la piel (< 2 cm) o ubicadas por detrás del pezón. El procedimiento consiste en introducir la aguja de biopsia por una pequeña incisión de la piel hasta posicionarla en el área con la imagen anormal. Luego de confirmar las coordenadas estereotáxicas se acciona el dispositivo de vacío, con aspiración del tejido mamario en la cámara de muestreo y obtención de las biopsias por medio de un sistema de corte rotatorio. Luego de concluido el estudio se aplicó presión durante 20 a 30 minutos sobre la zona de biopsia, además de realizarse mamografía de la lesión y de las piezas de biopsia en caso de microcalcificaciones. Se solicitó a las pacientes que completaran un informe sobre la tolerabilidad del procedimiento que, en promedio, no insumió más de 1 hora.

Fueron incluidas 318 biopsias realizadas entre enero de 2001 y noviembre de 2002 cuya principal indicación fueron las microcalcificaciones agrupadas pequeñas aunque también se biopsiaron agrupaciones grandes y pequeños aumentos de densidad. Resultaron 288 BMAV (90%) por microcalcificaciones y 30 (10%) a causa de hiperdensidades.

La selección se realizó en base a la categorización BI-RADS del *American College of Radiology* (ACR) y se realizaron BMAV en 35 pacientes (11%) con lesiones altamente sospechosas ACR 5. La mayor parte se realizaron por estudios ACR 4 (n = 170, 53.45%), mientras que 111 BMAV se efectuaron en pacientes con estudios ACR 3 asociados con factores de riesgo. Otro criterio para la indicación fue el tamaño de la lesión; 206 casos medían < 1 cm (64.7%); 64, entre 10 y 20 mm (20.1%) y 48 eran > 20 mm (15.9%).

## Resultados

Se realizaron 318 BMAV en 301 pacientes, de las cuales 192 eran posmenopáusicas (64%), con una edad promedio de 56 años (35 a 78).

La tolerabilidad del procedimiento fue buena en 269 casos (84.59%) y aceptable o escasa en 49

(15.4%), ya que 17 mujeres refirieron dolor cervical intenso y 23 informaron dolor por incompleta respuesta a la anestesia; asimismo, 12 pacientes consideraron el procedimiento muy estresante. Se produjeron problemas técnicos en 62 casos (19.4%), los cuales se debieron a dificultades en la visualización en 22 pacientes (6.91%), inconvenientes para acceder a la lesión en 31 (10%) y mala localización del objetivo en 24 lesiones (7.54%). En conjunto, estas dificultades técnicas ocasionaron el fracaso de 7 biopsias, en las que no pudo alcanzarse la lesión.

La duración total del procedimiento incluido el tiempo de compresión manual fue < 1 hora en 252 casos (79.24%), de 90 minutos en 51 pacientes (16.03%) y de 2 horas en 15 casos (4.71%). En 211 casos (66.35%) al finalizar se dejó un pequeño clip de metal, sumamente importante para localizar el sitio de la biopsia, además de mejorar la confiabilidad del procedimiento. La posición del clip se consideró satisfactoria en 198 casos (93.6%) con permanencia dentro de los 10 mm del sitio de biopsia, aunque en 150 casos dicha distancia fue > 7 mm. En 13 pacientes (6.16%) se observó ubicación aberrante del clip (distancia > 15 mm) debido al "efecto de acordeón" que puede producirse durante la localización estereotáxica.

Las modificaciones producidas en la lesión por la biopsia se evaluaron por medio de las mamografías previas y la última filmación digital de la consola, centrada en el sitio de la biopsia. Las lesiones que desaparecieron eran < 1 cm (111/112 microcalcificaciones agrupadas y 9/10 hiperdensidades) mientras que las > 1 cm tendieron a persistir; asimismo, esto se vio influenciado por el número de muestras obtenidas.

Luego del procedimiento se comprobaron hematomas subclínicos en 123 pacientes (38.7%) y en 6 casos (1.8%) hubo aumento de tensión mamaria que requirió evaluación ecográfica. En las demás pacientes los hematomas se reabsorbieron en forma espontánea.

No se presentaron abscesos, pero se produjeron fracasos del procedimiento en 7 casos a causa de dificultades técnicas. Entre los estudios insatisfactorios ACR 4 y ACR 5 que se biopsiaron por cirugía y fueron malignos se encontró un caso de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de alto grado y un carcinoma ductal grado 1; los restantes correspondieron a lesiones ACR 5, manejadas con seguimiento estricto.

Las lesiones fueron benignas en 233 casos, que incluyeron 19 HEA, y 2 hiperplasias lobulillares atípicas (HLA); entre las lesiones malignas se encontraron 85 casos (26.7%), con componente invasor en 33 casos.

En la categoría ACR 5 se hallaron 82 lesiones malignas; este valor fue de 24.7% para ACR 4 y de 12.6% para las imágenes ACR 3. La única lesión benigna de categoría ACR 5 correspondió a un fibroadenoma en proceso de calcificación.

En todos los casos de carcinomas y en 7 de las 19 hiperplasias ductales atípicas (HDA) se realizó tratamiento quirúrgico. En 12 de 17 casos de HEA se ofreció el control radiológico cuando la lesión era pequeña o había sido removida por completo. La vigilancia radiológica también se realizó en todas las lesiones benignas, incluso en 2 casos de HLA.

Entre las pacientes que debieron ser reoperadas las correlaciones histológicas entre las BMAV y los especímenes quirúrgicos fueron las siguientes: subestimación de las lesiones en 2 de 7 pacientes con HEA (28.5%); subestimación en 11 de 52 casos de CDIS solitario; entre las 52 pacientes con CDIS, resección completa en 12 casos y enfermedad residual en 38 biopsias (73.07%), y entre los 33 carcinomas invasivos asociados con componente *in situ*, resección completa en 1 caso y 32 pacientes con enfermedad residual (97%).

## Discusión

La indicación de BMAV debe decidirse en el marco de un abordaje multidisciplinario, ya que se debe considerar el contexto médico, los antecedentes personales o familiares de cáncer y la ansiedad de la paciente; asimismo, el radiólogo debe evaluar la factibilidad del procedimiento y determinar la categoría ACR.

Las imágenes de categoría 4 de la clasificación ACR/BI-RADS constituyen la principal indicación para las biopsias percutáneas, que incluyen las BMAV, ya que en esos casos el valor predictivo positivo de la técnica varía entre 5 y 70 para diagnóstico de malignidad. La mayor parte de los trabajos informan que las alteraciones ACR 3 tienen un valor predictivo positivo para malignidad =

5; sin embargo, si existen factores de riesgo (historia personal o familiar de cáncer de mama, imposibilidad de seguimiento) o antes de terapia de reemplazo hormonal es recomendable realizar la biopsia percutánea.

La BMAV presenta la ventaja de su menor costo, en comparación con la biopsia quirúrgica a cielo abierto, además de mejor tolerabilidad, confiabilidad diagnóstica y ausencia de efectos cicatrizales. Permite mejorar el valor predictivo positivo de la biopsia quirúrgica, ya que se realizan menos intervenciones por lesiones benignas. Los autores expresan que pudieron evitar las reoperaciones en numerosas anomalías ACR 4 y ACR 5 (128/170 imágenes ACR 4 y 6/35 lesiones ACR 5) y sus cifras coinciden con las de otros autores.

La subestimación histológica de la lesión es una de las principales desventajas relacionadas con este procedimiento. Se presenta cuando la biopsia percutánea detecta HEA y la biopsia a cielo abierto permite demostrar la asociación de CDIS, o con menos frecuencia cáncer invasor. Existe subestimación de HEA y CDIS en 18% a 88% de casos (promedio = 50%), la cual es del 17% en microbiopsias y de 0 a 28.6% en BMAV. La cifra de 35.7% obtenida en esta serie es atribuida por los autores al reducido número de casos.

Cuando en la biopsia percutánea se detecta HEA, algunos autores consideran mandatoria la biopsia quirúrgica debido a las altas tasas de subestimación; sin embargo, se han identificado algunas variables con valor predictivo para la asociación de HEA y cáncer, como la presencia de marcada hiperplasia atípica, remoción incompleta de las microcalcificaciones, antecedentes personales de cáncer en la mama contralateral e historia familiar de dicha neoplasia. Las pacientes que presentaron estas variables fueron reoperadas mientras que en los demás casos se recomendó vigilancia estricta, con repetición de la mamografía cada 6 meses y posteriormente en forma anual; de este modo, los autores del presente trabajo mantienen bajo vigilancia 12 de 19 casos de HEA que hasta el momento no mostraron modificaciones.

El término neoplasia lobulillar incluye los carcinomas lobulillares *in situ* (CLIS) y los casos de HLA, lesiones difusas y bilaterales demasiado pequeñas para su visualización radiológica, frecuentemente asociadas con otras alteraciones histológicas. Durante mucho tiempo se ha considerado al CLIS como una lesión benigna aun cuando puede ser invasor en un 20% de los casos y el riesgo existe tanto para la mama afectada como para la contralateral; asimismo, puede evolucionar hacia un carcinoma invasor de tipo lobulillar o ductal incluso con latencias prolongadas de hasta 20 años. En consecuencia, crece la tendencia a considerar que el CLIS es una lesión preneoplásica que debe recibir tratamiento, y resulta preferible proceder a la resección quirúrgica. Las lesiones clasificadas como ACR 3 presentan un valor predictivo positivo para malignidad ( 5 %, por lo cual la recomendación es la vigilancia a intervalos cortos y luego crecientes excepto en pacientes con factores de riesgo asociados, en las cuales resulta más conveniente realizar la biopsia percutánea. En la población del presente estudio resultó llamativo el hallazgo de una elevada proporción de cáncer en el grupo clasificado como ACR 3. Estos resultados coinciden con informes de otros autores que encontraron casos con valor predictivo positivo cercano a 20, lo que haría aconsejable la biopsia sistemática de todas las imágenes ACR 3.

## Conclusión

En este informe los autores presentan su experiencia inicial de 318 procedimientos de BMAV, cuyos resultados confirman los de otros equipos; asimismo, expresan que esta técnica de buena eficacia y altamente confiable permite la remoción completa de tejido mamario con lesiones subclínicas con muy buenas condiciones de tolerabilidad para la paciente. Es recomendable que la decisión de una BMAV sea tomada en conjunto con un equipo multidisciplinario ya que la selección debería estar basada en la clasificación del ACR. Las anomalías calificadas como ACR 4 y ACR 3 con factores de riesgo constituyen las principales indicaciones para esta técnica, pero también se emplea en forma creciente para evaluar alteraciones ACR 3 sin factores de riesgo y ACR 5. En lesiones pequeñas (< 1 cm) el riesgo de subestimación es reducido, pero cuando son de mayor tamaño y no es posible la resección percutánea completa los autores recomiendan la vigilancia. En presencia de HEA se recomienda la resección quirúrgica, pero cuando se trata de HLA y CLIS el manejo óptimo no ha sido establecido.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuáles son las ventajas de la biopsia asistida por vacío frente a la cirugía a cielo abierto?

- A. La principal ventaja radica en los menores costos y en que mejorar el valor predictivo de la biopsia quirúrgica.
- B. Resulta más adecuada para lesiones cercanas a la piel.
- C. Es mejor tolerada en presencia de lesiones retroareolares.
- D. La biopsia quirúrgica es superior para calcificaciones agrupadas de gran tamaño.

[Respuesta Correcta](#)

---

## POTENCIAL DEL TRATAMIENTO DE INSULINOMAS PANCREATICOS CON ANALOGOS DE LA SOMATOSTATINA

Cagliari, Italia

Informe del caso de una paciente con insulinoma pancreático con metástasis hepáticas tratada con enucleación del nódulo pancreático y con octreotide LP durante 3 años, con remisión clínica completa de las lesiones hepáticas.

Hormone Research 65(3):120-125, 0 2006

*Autores:*

Romeo S, Milione M, Baroni MG

*Institución/es participante/s en la investigación:*

University of Cagliari

*Título original:*

Complete Clinical Remission and Disappearance of Liver Metastases after Treatment with Somatostatin Analogue in a 40-Year-Old Woman with a Malignant Insulinoma Positive for Somatostatin Receptors Type 2

*Título en castellano:*

Remisión Clínica Completa y Desaparición de Metástasis Hepáticas luego del Tratamiento con Análogos de la Somatostatina en una Mujer de 40 Años con un Insulinoma Maligno Positivo para Receptores de Somatostatina Tipo 2

### Introducción

El insulinoma es el tumor pancreático endocrino más frecuente; representa 40% de todas las neoplasias pancreáticas funcionales. La mayoría de los insulinomas (90%) suelen ser benignos y medir menos de 2 cm de diámetro.

En los pacientes que presentan un insulinoma, la secreción no controlada de insulina provoca diversos síntomas y signos secundarios a la neuroglucopenia y al aumento de la secreción de catecolaminas: ansiedad, mareo, cambios de personalidad, temblor, taquicardia, hipertensión paroxística, trastornos psiquiátricos, hasta coma. El diagnóstico bioquímico es relativamente simple y consiste en el ayuno supervisado y la medición simultánea de los niveles séricos de glucosa,

péptido C e insulina. No obstante, la localización de estos tumores puede resultar bastante difícil y, en ocasiones, imposible. Los estudios de referencia para localizar los insulinomas comprenden la palpación y ecografía intraoperatorias.

Existen varias técnicas para la localización prequirúrgica del insulinoma, como la tomografía computarizada (TC) helicoidal multifásica, la resonancia magnética nuclear (RMN), el centellograma corporal total, la ecografía endoscópica y la arteriografía. La TC y la RMN presentan similar sensibilidad (entre 60% y 92%), de acuerdo con diferentes publicaciones. La TC probablemente sea superior para localizar el tumor primario.

El centellograma corporal con  $^{111}\text{In}$  octreotide (octreoscán) y la angiografía celíaca presentan menor sensibilidad para los insulinomas metastásicos en comparación con la TC y la RMN. En algunos centros se utiliza la ecografía endoscópica prequirúrgica para detectar insulinomas, con una sensibilidad del 82%. Un método diagnóstico alternativo propuesto en varias publicaciones es la arteriografía luego del estímulo con gluconato de  $\text{Ca}^{++}$  y muestreo venoso hepático, con una sensibilidad del 75% al 95%. No obstante, esta técnica puede fracasar en la localización, especialmente en caso de insulinoma metastásico.

El tratamiento de elección del insulinoma es la cirugía. Se emplean diversas técnicas, desde enucleación con exploración manual o ecografía intraoperatoria hasta cirugía programada luego de la localización del tumor.

El tratamiento médico de primera elección para los síntomas de hipoglucemia es el diazóxido, seguido de análogos de la somatostatina (SS). La respuesta al tratamiento médico varía entre los pacientes. En muchos casos puede controlarse la síntesis de insulina con alivio parcial o completo de los síntomas.

En el presente trabajo se comenta el caso de una mujer de 40 años con insulinoma de la cola del páncreas con varias lesiones metastásicas hepáticas pequeñas. El tratamiento consistió en enucleación quirúrgica del nódulo pancreático y de una de las metástasis hepáticas, seguido de un análogo de SS durante 3 años con remisión clínica completa y desaparición de las metástasis hepáticas.

### **Caso clínico**

La mujer concurrió a la sección de endocrinología de la Universidad La Sapienza de Roma por síntomas que habían comenzado 3 años antes y que empeoraron progresivamente: temblores, debilidad, palpitaciones y sudoración. Al ingreso, presentaba una glucemia de 65 mg/dl. Durante los 3 años aumentó 15 kg de peso debido a que comía 8 a 10 veces por día para evitar los síntomas de hipoglucemia, que eran más frecuentes entre las 8 y las 11 de la mañana. No tenía antecedentes familiares de hipoglucemia, hiperparatiroidismo, enfermedades tiroideas o gástricas. Su presión arterial era de 170/100 mm Hg, la frecuencia cardíaca de 96 latidos por minuto y su índice de masa corporal (IMC) de 29 kg/m<sup>2</sup>. Los exámenes cardíaco, pulmonar, abdominal y tiroideo eran normales.

Se programó un estudio de 72 hs de ayuno para confirmar el diagnóstico de hipoglucemia. Este estudio fue interrumpido luego de 12 hs debido a hipoglucemia grave. En dicho momento, la glucemia era de 42 mg/dl, los niveles de insulina de 30  $\mu\text{UI/ml}$  y los de péptido C de 3.1 ng/ml. Se administró una infusión intravenosa de dextrosa al 10% durante varias horas debido a la persistencia de la hipoglucemia grave, entre 25 mg/dl y 35 mg/dl.

La TC de tórax y abdomen mostró un nódulo sólido de 13 mm x 12 mm en la cola del páncreas que realzó con contraste intravenoso. El hígado mostró múltiples nódulos, aproximadamente 10, en ambos lóbulos, con un diámetro máximo de 1 cm. El octreoscán mostró la presencia de señal patológica en la cola del páncreas, pero no en el hígado.

La paciente fue sometida a cirugía con enucleación del nódulo pancreático y de una de las lesiones hepáticas en el segmento IV del hígado. No había signos de ganglios linfáticos anormales ni de invasión local. La observación somera permitió apreciar un tumor bien limitado parcialmente encapsulado de 1.5 cm de diámetro máximo, más firme que el parénquima circundante con una típica superficie de corte marrón rojiza. El nódulo hepático era similar al pancreático.

El estudio histológico de ambas lesiones mostró un típico patrón endocrino caracterizado por

células neoplásicas monomórficas con escaso citoplasma y grandes núcleos con nucleolos ocasionales. Las células neoplásicas estaban organizadas en trabéculas, separadas por tejido conectivo muy vascularizado con depósitos amiloides.

La inmunohistología mostró en ambos nódulos una fuerte tinción para marcadores neuroendocrinos (NE) como cromogranina A, sinaptofisina, PGP 9.5 y enolasa neuronal específica (NSE) junto con reactividad difusa para insulina en el polo secretor y para proinsulina en la región del Golgi perinuclear. También mostró tinción dispersa para serotonina, gastrina y SS. La tasa de proliferación fue < 1%. El diagnóstico fue: carcinoma endocrino bien diferenciado del páncreas (insulinoma funcionante).

La cirugía no tuvo complicaciones y posteriormente se administró octreotide (6 mg/24 hs IV) por infusión continua durante 2 días seguido de 0.1 mg SC 2 veces por día durante 5 días. La paciente no presentó hipoglucemia.

Luego de la interrupción del análogo de SS, la paciente volvió a presentar hipoglucemia sintomática (40 a 45 mg/dl). Se inició tratamiento con diazóxido, que debió interrumpirse por náuseas y vómitos. Debido a la persistencia de hipoglucemia se retomó el tratamiento con octreotide de liberación prolongada (LP) 20 mg IM/28 días, con un alivio de los síntomas casi inmediato. El tratamiento con octreotide LP 20 mg/28 días se continuó durante los 3 años siguientes. Durante esos 3 años la glucemia de la pacientes osciló entre 80 y 95 mg/dl. Luego de un año, la TC de abdomen mostró la desaparición de todas las lesiones hepáticas sin signos de enfermedad metastásica. Luego de 2 y 3 años posteriores a la cirugía se repitió la TC de abdomen que confirmó la ausencia de nódulos hepáticos. El análisis inmunohistoquímico en las muestras titulares pancreáticas y hepáticas mostró una fuerte inmunoreactividad para receptores de SS de membrana tipo 2 (SSTR2).

## **Discusión**

Se publicó una mediana de supervivencia de 5 años en 71% de los pacientes con diagnóstico de insulinoma con metástasis hepáticas tratados con pancreatectomía parcial y resección hepática, con sólo 25% de los pacientes libres de síntomas.

En esta paciente la hepatectomía parcial no estaba indicada debido a la presencia de múltiples metástasis en ambos lóbulos hepáticos.

El insulinoma puede ser parte de una neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1), en cuyo caso puede ser multicéntrico y asociarse con adenomas funcionantes de paratiroides, hipófisis y suprarrenales y con tumores enteropancreáticos. En la MEN1 suelen presentarse tumores múltiples dentro de la familia.

Luego de la cirugía, los síntomas de hipoglucemia disminuyeron –aunque no desaparecieron– probablemente debido a la reducción del tejido neoplásico. Luego de un año de tratamiento con análogos de la SS, la paciente mostró desaparición completa de las lesiones neoplásicas en la TC, junto con remisión total de los síntomas.

En varios casos de tumores endocrinos se informó la respuesta funcional y la reducción luego de la terapia médica. En el caso de los prolactinomas, luego del tratamiento con agonistas de la dopamina se normaliza la producción de prolactina y disminuye o desaparece el tumor.

Los autores señalan que aparentemente ésta es la primera publicación de remisión tumoral completa de insulinomas tratados con terapia prolongada con análogos de la SS.

En otros tumores NE, los análogos de la SS de larga duración resultaron efectivos para controlar los síntomas del síndrome carcinoide, pero sólo pocos estudios describieron un efecto antiproliferativo. Recientemente se publicó la remisión de metástasis hepáticas en caso de un tumor carcinoide oculto tratado con lanreótido de liberación lenta.

Las indicaciones de tratamiento de tumores NE con análogos de SS incluyen pacientes con síndromes inducidos por péptidos/aminas con síntomas clínicos, como en el caso de esta paciente, y en pacientes con enfermedad metastásica progresiva, aun en ausencia de un síndrome. Los análogos de la SS pueden controlar la hipersecreción en tumores que expresan receptores de SS (SSTR).

Se clonaron cinco subtipos de SSTR (SSTR1-SSTR5). Pertenecen a una familia de receptores



asociados con proteína G, con expresión diferente en tejidos humanos normales y neoplásicos. Los insulinomas presentan un patrón heterogéneo de expresión de SSTR. Los que muestran mayor expresión son SSTR1 y SSTR2, seguidos de SSTR3 y SSTR5. SSTR4 presenta débil expresión. Los análogos de SS se unen con mayor afinidad a SSTR2.

Se informó acerca de la capacidad de los análogos de la SS para regular negativamente la proliferación celular mediante mecanismos directos e indirectos. Las acciones indirectas comprenden la inhibición de la secreción de hormonas promotoras de crecimiento y de factores de crecimiento, así como la capacidad de los análogos de la SS de inhibir la angiogénesis e inducir vasoconstricción. Los análogos de la SS también pueden modular la reacción inmune contra la neoplasia. Los efectos directos sobre la proliferación celular comprenden la inhibición de la división celular y la inducción de apoptosis. La apoptosis está probablemente mediada por p53 vía SSTR2 y activación de otras vías intracelulares.

En esta paciente se halló reactividad difusa para SSTR2. La tinción también estaba presente en las metástasis hepáticas y en el tejido pancreático circundante, tanto en células alfa como beta. Los autores especulan que los efectos proapoptóticos y antiproliferativos del análogo de la SS, mediados por los receptores SSTR2, pueden haber contribuido a la desaparición de las metástasis hepáticas.

Concluyen que este caso señala el impacto potencial del tratamiento de insulinomas pancreáticos con análogos de la SS y, en caso de confirmarse, la utilidad de la determinación de SSTR en estas neoplasias.

## Autoevaluación de Lectura

---

Señale cuáles de los siguientes síntomas pueden presentarse en pacientes con insulinoma:

- A. Temblor.
- B. Taquicardia.
- C. Mareos.
- D. Hipertensión paroxística.

[Respuesta Correcta](#)

---

## ● MODIFICACIONES EN LA EVOLUCION DEL CANCER DE MAMA CON METASTASIS HEPATICAS

Atenas, Grecia

En este análisis retrospectivo, los autores identificaron factores con valor pronóstico que permiten diferenciar a las pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de mama con mayor probabilidad de obtener beneficios con terapias agresivas.

Breast Cancer Research and Treatment 97(3):237-244, Jun 2006

*Autores:*

Pentheroudakis G, Fountzilias G, Pavlidis N

*Institución/es participante/s en la investigación:*

*Título original:*

Metastatic Breast Cancer with Liver Metastases: A Registry Analysis of Clinicopathologic, Management and Outcome Characteristics of 500 Women

*Título en castellano:*

Cáncer de Mama Metastásico con Localizaciones Hepáticas: Análisis de las Características Clínicopatológicas, Tratamiento y Resultados de un Registro de 500 Mujeres

## **Introducción**

En pacientes con cáncer de mama avanzado, la presencia de metástasis hepáticas al momento del diagnóstico se observa en 5% a 20% de los casos, y se ha considerado clásicamente como un signo ominoso asociado con medianas de supervivencia menores de 6 meses. Estos datos provienen de estudios realizados hace más de 20 años con pacientes que presentaban una elevada carga de depósitos tumorales en el hígado, con escasa reserva hepática, detectada en forma tardía y tratadas previamente con esquemas con CMF (ciclofosfamida, 5-fluorouracilo y metotrexato) o antraciclinas. En los últimos 15 años la situación se ha modificado ya que los adelantos diagnósticos y terapéuticos, al igual que los cambios en el manejo clínico, modificaron la epidemiología y evolución de las pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de mama (MHCM). En este trabajo se presentan los resultados de un análisis retrospectivo de los registros del *Hellenic Cooperative Oncology Group* (HeCOG), en el cual se identificaron 500 pacientes con MHCM al momento de recibir quimioterapia paliativa de primera línea.

## **Pacientes y métodos**

Se incluyeron pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con quimioterapia (QT) citotóxica, puesto que habían reunido los criterios habituales de elegibilidad, entre febrero de 1988 y noviembre de 2004. La valoración de las siembras metastásicas de acuerdo con los criterios de la OMS se utilizó para establecer la respuesta tumoral.

Fueron seleccionadas las pacientes con MHCM al iniciar la primera línea de QT paliativa y como criterios primarios de valoración se utilizaron datos epidemiológicos del tumor y de la paciente, QT de primera y segunda línea, respuesta al tratamiento, localizaciones en la progresión y tiempo hasta esta última, y las tasas de supervivencia global (SG). Asimismo, se evaluó el posible significado pronóstico para SG, por medio de análisis univariados y multivariados.

La SG se midió desde la fecha de aparición de la enfermedad con metástasis hepáticas hasta la muerte por cualquier causa y las pacientes sobrevivientes fueron registradas hasta la fecha del último contacto; asimismo, el tiempo hasta la progresión (THP) se estableció desde el momento de presentación con metástasis hepáticas hasta la progresión o muerte sin progresión. Se fijó un valor de  $p < 0.05$  para significación estadística.

## **Resultados**

### *Características del tumor y de las pacientes*

En la base de datos del HeCOG se encontraron 1 426 pacientes durante el período analizado, de las cuales fueron incluidas 35% ( $n = 500$ ) que presentaban MHCM al recibir QT paliativa de primera línea.

La mediana de edad de esta población fue de 54.5 años al momento del diagnóstico de enfermedad metastásica, con preponderancia de mujeres posmenopáusicas. La mayor parte tenían diagnóstico de adenocarcinoma de mama invasor, tipo ductal, lobulillar o mixto ( $> 75\%$ ), con diferenciación escasa o moderada (68%); además, en más de la mitad de los casos el diagnóstico inicial demostró presencia de receptores para estrógenos o progesterona, en tumores localizados

que fueron tratados con resección quirúrgica y QT citotóxica. Los esquemas adyuvantes basados en antraciclinas se utilizaron en menos del 50% de las pacientes. Las demás fueron tratadas con combinaciones que contenían CMF o con taxanos. Las recaídas metastásicas se presentaron principalmente en mujeres en buenas condiciones (76% con puntajes de estado funcional 0-1) y fueron más frecuentes luego de intervalos libres de enfermedad (ILE) superiores a 12 meses desde el diagnóstico inicial de cáncer localizado (66% de los casos).

#### *Actividad y eficacia del tratamiento*

El 36% de las mujeres que recibieron la primera línea de QT fueron tratadas con combinaciones de taxanos y antraciclinas; en tanto, se utilizó uno de los dos agentes en el 88% de los casos. Entre las antraciclinas se administró doxorubicina o epirubicina y los taxanos utilizados fueron paclitaxel o docetaxel. Un 80% de las pacientes con progresión fueron tratadas con una segunda línea de QT basada en otras drogas citotóxicas, sin antraciclinas ni taxanos en el 63.5% de los casos. La tasa de respuesta general en este grupo de 500 pacientes fue de 34% para la primera línea de QT paliativa, con un 5% de respuestas completas, mientras que entre las 215 mujeres que recibieron QT de segunda línea se encontró un 16% de pacientes que respondieron y una tasa de respuesta completa del 2%. En líneas generales, el control de la enfermedad fue alcanzado en el 78% de las pacientes con la primera línea de QT y en el 67% con la segunda. No se observaron asociaciones significativas entre el tipo de agentes administrados y la respuesta.

Los datos evaluados mostraron que luego de una mediana de seguimiento de 47.5 meses habían fallecido 389 pacientes (78%) y 399 presentaban progresión (80%). Luego de la QT de primera línea se observó que las recurrencias se presentaron sólo en el hígado en el 28% de los casos, 32% en el hígado y otras localizaciones, y 22% en otros órganos pero no en el hígado. La mediana del THP fue de 7.9 meses y resultó de 16.3 meses para la SG; así, aunque esporádicamente existieron sobrevivientes a largo plazo, con un caso inusual de supervivencia libre de enfermedad a los 111 meses, las proyecciones a 5 años para supervivencia libre de enfermedad y SG fueron 5% y 8.5%, respectivamente.

#### *Análisis de factores pronósticos*

Se evaluó la utilidad potencial de varios parámetros como factores pronósticos de recaída o progresión y de supervivencia. Se encontró que el bajo grado histológico (1-2), buen estado funcional (puntajes de 0-1) y ausencia de diseminación metastásica extrahepática se asociaron significativamente con menor riesgo de progresión. Por su parte, el mismo análisis para riesgo de muerte demostró que los receptores hormonales positivos, la diferenciación histológica buena o moderada, el buen estado funcional de la paciente y el compromiso tumoral limitado en hígado, o en otros órganos, se asociaron con mejoras significativas en la supervivencia.

La posibilidad de muerte aumentó 33% en presencia de tumores con receptores hormonales negativos, mientras que la anaplasia o escasa diferenciación histológica se asociaron con incrementos del 52%, y del 60% si había metástasis en dos o más localizaciones aparte del hígado. Asimismo, en mujeres con peor estado funcional el riesgo de muerte aumentó 3 veces. Otros factores no mostraron valor pronóstico para progresión o muerte por cáncer de mama. Los factores pronósticos estuvieron disponibles para evaluación sólo en 334 casos y los resultados indicaron que el riesgo de progresión es significativamente mayor para pacientes en peor estado general (puntajes de estado funcional 2-3 vs. 0-1: *hazard ratio* [HR] = 1.63, IC 95%: 1.11-2.39,  $p = 0.01$ ). También es mayor en presencia de otras localizaciones metastásicas, además del hígado (hígado y otra localización vs. hígado solo: HR = 1.37, IC 95%: 0.99-1.87,  $p = 0.05$ ; hígado y dos o más localizaciones extrahepáticas vs. hígado solo: HR = 1.96, IC 95%: 1.43-2.68,  $p < 0.001$ ) y en pacientes con antecedentes de QT adyuvante previa comparadas con quienes no la recibieron (HR = 1.27, IC 95%: 0.99-1.62,  $p = 0.05$ ).

En todo momento el riesgo de muerte fue significativamente mayor para las pacientes con peor estado funcional (puntaje 2-3 vs. 0-1: HR = 2.3, IC 95%: 1.58-3.36,  $p < 0.001$ ) y mayor número de localizaciones metastásicas (hígado y otra vs. hígado solo: HR = 1.06, IC 95%: 0.76-1.48,  $p = 0.73$ ; hígado y dos o más sitios vs. hígado solo: HR = 1.65, IC 95%: 1.19-2.26,  $p = 0.002$ )

mientras que otros parámetros no alcanzaron significación estadística.

## Discusión

Los informes disponibles acerca de la evolución de las pacientes con cáncer de mama que presentan metástasis hepáticas son desalentadores, pero su número es escaso y están desactualizados. Así, en un estudio de 1955 a 1957 se informaron medianas de supervivencia de 5 meses y recaídas con localizaciones metastásicas múltiples luego de ILE de 6.5 meses desde el diagnóstico inicial de tumor localizado. En un trabajo realizado entre 1973 y 1980, a pesar de algunos avances en imágenes y laboratorio, se mantuvo el diagnóstico tardío, con más del 83% de pacientes que presentaban metástasis de gran volumen y se encontraban en mal estado funcional (puntajes 2-4). Sin embargo, por primera vez se observó un cierto impacto con el uso de QT sistémica activa, ya que se encontraron tasas de respuesta del 57% y una mediana de supervivencia de 14 meses; asimismo, se identificaron factores pronósticos de mejor evolución que incluyeron la baja carga tumoral, buen estado funcional, ausencia de QT previa y función hepática satisfactoria.

La epidemiología y evolución de las pacientes con MHCM se ha modificado ya que el diagnóstico de las recaídas mejoró por el seguimiento exhaustivo con examen clínico, pruebas de función hepática y ecografías cada 6 meses. Asimismo, las tres cuartas partes de la población evaluada fueron mujeres en buenas condiciones, asintomáticas o con síntomas leves, y con metástasis hepáticas exclusivas o en un órgano adicional en el 60% de los casos. Estas características por sí mismas generan un sesgo de adelanto diagnóstico, parcialmente responsable de las mejores tasas observadas en la supervivencia libre de enfermedad, de 7.9 meses, y en la SG, de 16.3 meses. Las tasas de respuesta objetiva encontradas, del 34% para QT de primera línea y de 16% para la segunda línea, concuerdan con lo observado en grandes ensayos en fase III y en la práctica. La mejor evolución de las pacientes podría atribuirse al diagnóstico más temprano y a los avances en las medidas de sostén, pero no puede excluirse la contribución de la QT, ya que se ha demostrado en varios trabajos la importancia de lograr la estabilización de la enfermedad para prolongar la vida y mejorar su calidad.

A diferencia de las poblaciones de estudios previos, la mitad de las pacientes evaluadas habían recibido QT adyuvante, que en < 50% de los casos fue basada en antraciclinas. Al evaluar el impacto de la QT adyuvante sobre las recaídas, los autores observaron que la supervivencia libre de enfermedad de estas mujeres fue mayor de 12 meses en el 66% de los casos. También se considera que la elevada proporción de pacientes con MHCM (35%) hallada en esta serie podría expresar la efectividad diferencial de la QT adyuvante para controlar las micrometástasis ganglionares y de tejidos blandos, mayor que para las ubicadas en huesos y vísceras.

Los autores expresan que los hallazgos del presente análisis conducen a nuevas posibilidades de manejo, ya que el diagnóstico temprano de las MHCM con diseminación a un órgano único permiten plantear un manejo multidisciplinario de estas pacientes. El tratamiento quirúrgico de las metástasis resecables asociado con una QT sistémica efectiva en pacientes seleccionadas es una estrategia terapéutica posible. Así se justificaría una vigilancia estrecha de las mujeres con cáncer de mama por medio de tomografías computarizadas periódicas, con el objeto de permitir la detección oportuna de tumores de pequeño volumen en pacientes que podrían beneficiarse con una terapia agresiva.

Los autores comentan que sus resultados coinciden con los de otros ensayos que evaluaron pacientes con MHCM, tratadas con agente único o combinaciones de doxorubicina y paclitaxel, como parte de dos estudios en fase III de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), en los cuales se informa que 45% de las pacientes estudiadas presentaban metástasis hepáticas.

La serie evaluada presenta algunas limitaciones propias de un estudio retrospectivo; además, al incluir sólo pacientes en buenas condiciones, los autores no pudieron confirmar el valor pronóstico de la presencia de ascitis o ictericia, o de afección grave de la función hepática. Tampoco existieron datos acerca del estado tumoral para HER2 (receptor para el factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2) y probablemente se haya perdido parte de la información para análisis multivariado

a causa de problemas en el ingreso de los datos.

Las pacientes con MHCM han sido consideradas clásicamente como un grupo de mal pronóstico, pero se trata de una población heterogénea que se ha modificado ante los adelantos en diagnóstico y tratamiento. La prolongación de la supervivencia es factible y del presente análisis surge la utilidad de mantener una estrecha vigilancia clínica y radiológica, lo cual permite identificar pacientes con recaídas hepáticas o sistémicas limitadas, que puedan beneficiarse de un enfoque terapéutico multimodal más agresivo. La identificación de estos casos y la diferenciación de aquellas mujeres en peores condiciones, que presentan enfermedad diseminada y alteraciones marcadas de la función hepática, permite racionalizar el tratamiento y dirigirlo a prolongar la supervivencia, aun a costa de alguna toxicidad en las pacientes del primer grupo, mientras que en el segundo grupo, los esfuerzos terapéuticos se concentran en paliar los síntomas, con menor toxicidad.

## Autoevaluación de Lectura

---

En el cáncer de mama avanzado, ¿cuál de estos factores se asocia con mejor pronóstico?

- A. Valoración de estado funcional de grado 2-3.**
- B. Metástasis pequeñas en dos o más sitios aparte del hígado.**
- C. Receptores hormonales negativos y presencia de HER2.**
- D. Receptores hormonales positivos y buena diferenciación histológica.**

### Respuesta Correcta

---

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