

Resúmenes SIIC

● MECANISMOS DE PRODUCCION DE LA FIBROSIS HEPATICA DEBIDA AL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Erlangen-Nuremberg, Alemania

Los genes no estructurales del virus de la hepatitis C inducen incremento en la expresión del factor transformador del crecimiento beta 1 y de otros factores profibrogénicos en los hepatocitos infectados.

Gastroenterology 129(1):246-258, Jul 2005

Autores:

Schulze-Krebs A, Preimel D, Popov Y y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Medicine I, University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen-Nuremberg; Department of Molecular Virology, University of Heidelberg, Heidelberg, Alemania y otros centros participantes

Título original:

[Hepatitis C Virus-Replicating Hepatocytes Induce Fibrogenic Activation of Hepatic Stellate Cells]

Título en castellano:

Los Hepatocitos con Virus de la Hepatitis C en Replicación Inducen la Activación Fibrogénica de las Células de Kupffer

Introducción

Más de 200 millones de personas en todo el mundo están infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC), el cual produce enfermedad hepática crónica en el 50% a 70% de los pacientes, 15% a 20% de los cuales presentará cirrosis dentro de los 20 años siguientes a la infección. La cirrosis es un prerrequisito para la aparición de carcinoma hepatocelular relacionado con el VHC, que se produce a una tasa anual de 2% a 3%. La progresión de la enfermedad hepática no se correlaciona con el grado de inflamación histológica o serológica y la mayoría de las infecciones se diagnostican por casualidad o en un estadio avanzado, cuando las complicaciones comienzan a hacerse clínicamente evidentes. En la actualidad, la mejor terapia disponible es la combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina. La terapia combinada puede llevar a la eliminación viral en hasta 50% a 80% de los pacientes con genotipos 1 y 2 o 3, respectivamente. Para las personas que no responden al tratamiento antiviral o que se encuentran en un estadio avanzado de la enfermedad, sería importante la implementación de una terapia antifibrótica que pueda interrumpir la progresión de la fibrosis o aun revertirla. El VHC es un flavivirus con envoltura que contiene ARN con aproximadamente 9 600 nucleótidos que codifican una poliproteína que es clivada por proteólisis en 10 proteínas estructurales y no estructurales. El hígado es el principal órgano para la replicación del VHC, aunque los niveles hepáticos de ARN y proteína del VHC son usualmente bajos. Se sugirieron como sitios de replicación viral, además de los hepatocitos, las células mononucleares.

Existen 6 genotipos del VHC y el tipo 1 es el principal en Europa y en los EE.UU. La fibrosis hepática es consecuencia de la acumulación excesiva de componentes de la matriz extracelular (MEC), una disminución de las metaloproteinasas de matriz (MPM) que remueven los componentes de la MEC y un incremento de los inhibidores tisulares de las MPM (ITMP), principalmente ITMP-1. El colágeno, las MPM y los ITMP son producidos principalmente por los miofibroblastos (MF) que derivan de las células de Kupffer (CK) hepáticas o de los fibroblastos perivasculares o portales activados. Las CK o las endoteliales activadas, el epitelio de los conductos biliares en proliferación y otras células mononucleares o aun los MF son fuente de citoquinas fibrogénicas y factores de

crecimiento que estimulan las CK y los fibroblastos perivasculares o portales para convertirse en MF. La citoquina profibrogénica principal es el factor transformador del crecimiento beta 1 (TGF-beta1) que es liberado por la mayoría de los tipos celulares durante la inflamación, la regeneración tisular y la fibrogénesis. El TGF-beta1 produce aumento de la producción y depósito de los componentes de la MEC y disminución de la mayoría de las MPM. El VHC puede modular el metabolismo de los hepatocitos infectados. De este modo, el núcleo (*core*) y las proteínas no estructurales NS3 y NS5 pueden provocar la alteración del metabolismo lipídico, lo cual puede a su vez llevar a la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO); se sabe que éstas inducen TGF-beta1, el cual puede inducir la formación de ERO. Sin embargo, no se ha demostrado un papel profibrogénico claro de los hepatocitos infectados por el VHC. Los autores investigaron los mecanismos por los cuales el VHC puede producir fibrosis hepática, independientemente de la inflamación, mediante la utilización de la línea celular Huh-7 5-15 del hepatoma humano (replicón del VHC) que expresa los genes virales de proteínas no estructurales NS3 a NS5 y de CK/MF como células efectoras fibrogénicas.

Materiales y métodos

Se utilizaron los siguientes tipos celulares: el clon Huh-7 5-15, el clon transinfectado Huh-7, CK/MF humanos y las células CFSC-2G de rata. La línea celular Huh-7 5-15 del hepatoma humano expresa los genes virales de proteínas no estructurales NS3 a NS5 del genotipo 1b del VHC, que es responsable de la replicación viral. El clon Huh-7 transinfectado contiene sólo el vector parental pcADN3. Las células CFSC-2G de rata representan una línea de CK con activación intermedia. Las CK/MF y las células CFSC-2G se incubaron con un medio acondicionado proveniente del cultivo de Huh-7 5-15 o Huh-7 pcADN3. Las líneas celulares Huh-7 5-15 o las Huh-7 pcADN3 se cultivaron en un medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contiene 0.2% de suero bovino fetal (FCS) sin neomicina por 72 horas. El medio acondicionado se suplementó con 250 µg/ml de anti-TGF-beta1 de conejo o inmunoglobulina G (Ig G) de conejo inespecífica en la misma concentración por 60 minutos. La expresión de los genes relacionados con la fibrosis y de la MEC se cuantificó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real; mientras que la cuantificación del TGF-beta1 y de las MPM 1 y 2 y su inhibidor ITMP se determinó por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA).

En cuanto a la metodología estadística, todos los análisis se efectuaron mediante la prueba de la t de Student; los resultados se expresaron como media ± desvío estándar.

Resultados

Los niveles de transcripción del TGF-beta1 fueron 3 veces más altos en las células Huh-7 5-15 en comparación con las células Huh-7 pcADN3 utilizadas como control; mientras que la expresión de otros genes relacionados con la fibrosis como el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), procolágeno alfa 1 (I) y MPM-1, 2 o 3 fueron indetectables.

Los niveles de ARNm del TGF-beta1 y de ARNm de NS3 se incrementaron de un modo dependiente del tiempo, con un aumento de 2.5 veces y 2 veces, respectivamente después de 96 horas en las células Huh-7 5-15. En concordancia con los niveles de ARNm, la proteína TGF-beta1 aumentó 6 veces en el medio acondicionado de las células Huh-7 5-15, pero no en el de las células transinfectadas Huh-7 pcADN3. Las CK hepáticas mostraron un perfil de expresión genética profibrogénica cuando se expusieron al medio acondicionado de las células Huh-7 5-15. En las células de rata (CFSC-2G) no hubo un incremento detectable en los niveles de ARNm de TGF-beta1 cuando se expusieron al medio acondicionado derivado de las células Huh-7 5-15 o las células transinfectadas Huh-7 pcADN3. Sin embargo, se observó un aumento de 5 veces en los niveles de ARNm de CTGF después de 48 horas de incubación en el medio acondicionado derivado de las células Huh-7 5-15 comparado con el de las células Huh-7 pcADN3. Después de 24 a 72 horas de incubación de las CFSC-2G en el medio acondicionado derivado de las células Huh-7 5-15 se produjo un incremento al doble de los niveles de ARNm del procolágeno alfa 1 (I), en 5 veces del ARNm del procolágeno alfa 1 (III). Los niveles de ARNm de MPM-2 se cuadruplicaron 48 horas después de la adición del medio acondicionado de las células Huh-7 5-15 y permanecieron elevados a las 72 horas; mientras que hubo una disminución en 10 veces de los niveles de transcripción de los genes de MPM-3 y MPM-13. La disminución del ARNm de la MPM-13 se acompañó de un incremento al doble del ITMP-1. De forma similar, en las CK/MF humanas se encontró un incremento en la expresión de ARNm del CTGF en 9 veces luego de 72 horas de incubación en el medio acondicionado proveniente de las células Huh-7 5-15; mientras que el ARNm del procolágeno alfa 1 (I) aumentó 4.5 veces después de 48 horas. Se observó una tendencia hacia la disminución de la MPM-1, que degrada el colágeno tipo I, acompañada por el

aumento en la expresión de su inhibidor ITMP-1 y de MPM-2. No hubo alteración en la expresión de TGF-beta1 con la exposición en el medio acondicionado de las células Huh-7 5-15. Después de la incubación de las CK con el medio acondicionado en presencia de anti-TGF-beta1, se bloqueó el 60% a 70% de la actividad profibrogénica; mientras que el uso de Ig G inespecífica no influyó sobre la expresión genética profibrogénica.

Discusión

Los autores comentan que los resultados de su estudio demostraron que los niveles de ARNm del TGF-beta1 aumentaron en el replicón del VHC (células Huh-7 5-15). El TGF- beta1 aparentemente actúa como un importante mediador profibrogénico liberado por los hepatocitos infectados por el VHC. No se encontró expresión de otros genes relacionados con la fibrosis como CTGF, procolágeno alfa 1 (I) y alfa 1 (II) y MPM-1, 2 y 3. El incremento en la expresión del TGF-beta1 sugiere que esta citoquina profibrogénica conduce, al menos en parte, la fibrosis hepática inducida por el VHC. El aumento de TGF- beta1 por NS3 a NS5 podría explicarse por la inducción de ERO por estas proteínas no estructurales. El medio acondicionado de las células Huh-7 5-15 indujo el CTGF, pero no la expresión del TGF-beta1 en las células CK. Esto sugiere que el CTGF desempeña un papel en la activación de las CK y la progresión de la fibrosis.

En conclusión, el replicón del VHC liberó factores que indujeron la expresión de una respuesta profibrogénica y suprimieron la respuesta fibrolítica en las CK/MF. El TGF- beta1 es el principal factor profibrogénico liberado de estos hepatocitos; mientras que otros factores tales como CTGF, actuarían como efectores del TGF-beta1 en las CK. La inducción directa de mediadores profibrogénicos por el VHC en los hepatocitos infectados explica la observación frecuente de fibrosis hepática progresiva, a pesar de un bajo nivel de inflamación y sugiere nuevos objetivos terapéuticos para las terapias antifibróticas en la hepatitis C crónica.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué genes relacionados con la fibrosis tuvieron mayor expresión en el replicón del virus de la hepatitis C (VHC), línea celular Huh-7 5-15 del hepatoma humano que expresa los genes no estructurales NS3 a NS5 del VHC, en comparación con el clon Huh-7 transinfectado que contiene sólo el vector parental pcADN3?

- A. Factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF).**
- B. Procolágeno alfa 1 (I).**
- C. Metaloproteinasas de matriz (MPM).**
- D. Factor transformador del crecimiento beta-1 (TGF-beta1)**

Respuesta Correcta

● LA POLIPECTOMIA COLONOSCOPICA DISMINUYE LA INCIDENCIA DE CANCER COLORRECTAL

White River Junction, EE.UU.

Determinación de la efectividad de los programas de control colonoscópico para la disminución del cáncer colorrectal y análisis de los factores de riesgo de cáncer y de adenomatosis con alto grado de displasia.

Gastroenterology 129(1):34-41, Jul 2005

Autores:

Robertson DJ, Greenberg ER, Beach M y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

VA Medical Center, White River Junction; Department of Medicine, Department of Community and Family Medicine, Norris Cotton Cancer Center, Lebanon; EE.UU. y otros centros colaboradores

Título original:

[Colorectal Cancer in Patients under Close Colonoscopic Surveillance]

Título en castellano:

Cáncer Colorrectal en Pacientes Bajo Control Colonoscópico

Introducción

Diversos estudios de casos y controles sugieren que la sigmoideoscopia y la colonoscopia resultan en una reducción del cáncer en el área examinada de alrededor del 50%. Los investigadores del *National Polyp Study* (NPS) suponen una reducción del riesgo de hasta el 90%. La estimación precisa de la disminución de la incidencia de cáncer colorrectal como consecuencia de la remoción endoscópica de los adenomas es importante para la comunidad científica. También resulta relevante la determinación del mejor abordaje para la detección precoz del cáncer. Asimismo, los pacientes pueden beneficiarse en su decisión de realizar estas pruebas o no.

No obstante, la metodología de los estudios de casos y controles, como la del NPS, contó con algunas deficiencias. Para determinar la eficacia de la polipectomía en este estudio se emplearon controles externos. En los estudios de casos y controles sobre la sigmoideoscopia existe la posibilidad de que, en realidad, las diferencias entre la población que eligió someterse al estudio y la que decidió lo contrario sean las responsables de la reducción del riesgo observada. Por lo tanto, las estimaciones de la eficacia que surgen de estos estudios son inciertas.

Con el objetivo de determinar el riesgo de cáncer colorrectal en el curso de un programa de control basado en la colonoscopia, los autores establecieron la frecuencia de cáncer invasivo y de adenomatosis con alto grado de displasia en una población de pacientes que participaron en 3 estudios aleatorizados sobre quimioprevención de la adenomatosis colorrectal.

Materiales y métodos

Los fundamentos del presente análisis surgen de 3 estudios previos, multicéntricos y aleatorizados. Los participantes presentaron por lo menos un adenoma colónico, de cualquier tamaño, histológicamente documentado y resecado poco antes de la iniciación del estudio. Dentro de los primeros 3 meses del comienzo de éste, se les realizó un examen colonoscópico completo (hasta el ciego); en cada caso, el endoscopista señaló la visualización completa de la mucosa colorrectal y la negatividad para poliposis colorrectal. No se incluyó a los pacientes con antecedentes de poliposis familiar, cáncer colorrectal invasivo, síndromes de mala absorción o trastornos que se hubieran agravado por la realización del estudio.

Los autores recabaron información sobre los antecedentes personales de adenomatosis, estilo de vida y antecedentes familiares de poliposis colorrectal y cáncer. A los participantes de los 2 primeros estudios se les realizó la colonoscopia de seguimiento al año y a los 4 años posteriores a la primera evaluación. Los pacientes del tercer ensayo fueron examinados a los 3 años. En cada caso positivo se estableció la localización y el tamaño de todos los pólipos colónicos resecados y se realizó un análisis histológico.

Todos los especímenes resecados fueron examinados por el mismo anatomopatólogo, para determinar la presencia de cambios neoplásicos y si el diagnóstico fue de cáncer invasivo o de

displasia de alto grado (entidad previamente caracterizada como carcinoma *in situ*). De este modo, los autores identificaron y clasificaron a los pacientes afectados por alguno de estos 2 tipos de afecciones. Además, analizaron los registros del tratamiento del cáncer inicial y sus resultados, y recabaron todos los antecedentes clínicos de importancia. En los casos de cáncer invasivo, se determinó el estadio tumoral de acuerdo con el tamaño del tumor y el compromiso ganglionar, como lo establece el *American Joint Committee on Cancer*.

Para estimar la incidencia general de cáncer invasivo se estableció la relación entre el número de neoplasias detectadas y el total de años de control de todos los participantes. A continuación, se estableció una comparación entre la incidencia de cáncer establecida en este estudio y la comunicada por el programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results 1984-2000* (SEER). A partir de 2001, para los pacientes en riesgo se emplearon los índices disponibles desde el año 2000.

Resultados

En los 3 estudios aleatorizados participaron 2 915 pacientes; sus características generales fueron muy similares. El 71% fue de sexo masculino; el 85%, de raza blanca y la edad promedio, 59.7 años. El seguimiento colonoscópico fue prácticamente completo: el 97% de los pacientes fue evaluado por lo menos una vez luego del examen inicial y en 91% fueron realizadas todas las evaluaciones establecidas en el protocolo. El tiempo medio de seguimiento posterior a la evaluación inicial fue de 3.7 años; en este período, se diagnosticó cáncer invasivo en 19 pacientes y adenomatosis con alto grado de displasia en 7.

Entre los pacientes con cáncer, 4 diagnósticos fueron resultado de la sintomatología presentada y 15, realizados mediante colonoscopia de control. El cáncer se localizó en todas las regiones del colon y 10 fueron proximales al ángulo hepático del colon. Once pacientes presentaron cáncer en estadio I, 5 en estadio II y 3 en estadio III; 2 de los últimos fallecieron luego por cáncer colorrectal.

La incidencia general de cáncer fue de 1.74 cada 1 000 pacientes, resultó mayor entre los varones y entre quienes presentaron antecedentes de adenomatosis previos a la evaluación inicial, aunque estas diferencias no fueron significativas.

En general, la incidencia de cáncer fue muy similar a la comunicada por el programa SEER. Por otro lado, la incidencia fue mayor durante el primer año de seguimiento que durante los 3 años restantes, con diferencias significativas en el aspecto estadístico. Asimismo, 6 de los 7 adenomas con alto grado de displasia fueron detectados durante la primera colonoscopia de control.

Los 26 pacientes en quienes se identificó cáncer o adenomatosis con alto grado de displasia fueron mayores que el resto (65.5 años vs. 59.6 años) y presentaron antecedentes de mayor número de adenomas. Los autores señalan que la raza, el tabaquismo o los antecedentes familiares de cáncer colorrectal o de adenomatosis no confirieron incremento en el riesgo de enfermedad neoplásica.

Discusión

Mediante protocolos de control colonoscópico completo, los autores evaluaron a 2 915 pacientes con antecedentes de adenomatosis. En 19 de ellos se diagnosticó cáncer; 8 pacientes presentaron estadio II o superior y 2 fallecieron por la neoplasia colorrectal. Quince de los cánceres (79%) diagnosticados eran asintomáticos y su detección sólo fue posible mediante el control colonoscópico.

La edad avanzada y los antecedentes de adenomatosis colónica mostraron una asociación significativa con este tipo de lesiones.

El índice anual de cáncer diagnosticado (1.74 cánceres/1 000 personas/años) resultó similar al comprobado por otros estudios clínicos que se basaron en el seguimiento y control colonoscópico con resección de los adenomas colorrectales.

El *Polyp Prevention Trial* detectó 13 neoplasias en 2 079 pacientes controlados durante un tiempo promedio de 2.79 años (2.2 cánceres/1 000 personas/años).

El *Wheat Bran Fiber Trial*, a su vez, diagnosticó 9 cánceres en 1 303 pacientes con una mediana de seguimiento de 35 meses (2.4 neoplasias/1 000 personas/años). Finalmente, el *Funen Adenoma Follow-up Study* comprobó la aparición de 10 cánceres durante 4 540/personas/años de seguimiento (2.2 neoplasias/1 000 personas/años). La razón de estas diferencias radicaría en que en 2 de los 3 estudios en que se basan estos análisis, los pacientes recibieron calcio y aspirina, los cuales habrían reducido la recurrencia de la poliposis.

Los autores refieren que, en esta población de estudio, la incidencia de cáncer fue mayor a la comunicada por el NPS (0.6 cánceres/1 000/personas/años). Entre otros motivos, podría citarse que la población de estudio del NPS fue un grupo de menor riesgo y con antecedentes de adenoma

único, mientras que en el presente análisis los sujetos incluidos presentaron más antecedentes de adenomatosis.

Además, en este estudio se realizaron controles colonoscópicos más exhaustivos: durante el seguimiento, a casi todos los participantes se les realizó por lo menos una evaluación. De este modo, fue posible detectar pequeñas neoplasias asintomáticas. Por el contrario, el 20% de los participantes del NPS no fueron sometidos a colonoscopia de control, aunque permanecieron en seguimiento; esto habría distorsionado los valores de incidencia de cáncer.

Los autores señalan que la alta incidencia de cáncer detectada durante el primer año de seguimiento (3.79 cánceres/1 000 individuos/años) –en comparación con los años posteriores (0.96 cánceres/1 000 personas/años)– sugiere que las lesiones no se habrían hallado en la evaluación inicial. Un reciente estudio, señalan los expertos, basado en la colonoscopia virtual fracasó en la detección de 12% de lesiones mayores o iguales a 1 cm, una de las cuales era una neoplasia.

También es posible que algunos de los adenomas diagnosticados antes de la iniciación del estudio no se hayan resecado en forma completa. Una tercera posibilidad consiste en que algunos pacientes hayan experimentado una rápida transformación, desde un adenoma pequeño a un carcinoma, o que haya existido malignización *de novo*.

La secuencia adenoma/cáncer varía de acuerdo con el tipo de adenoma. En un estudio estadounidense, se halló que las lesiones aplanadas y deprimidas del colon tienen mayor probabilidad de ser adenomatosas y de incluir una neoplasia invasiva en comparación con las lesiones polipoides.

El hallazgo de que los marcados antecedentes de adenomatosis se asocian con el desarrollo de neoplasias avanzadas coincide con algunas comunicaciones previas que señalan a la adenomatosis múltiple como un factor de riesgo para la recurrencia de los adenomas y del cáncer. Esto avala las recomendaciones de realizar colonoscopias de control en todos los pacientes en quienes, mediante endoscopia, se detectan adenomas múltiples. En igual sentido, aunque sin significación estadística, se sugirió que los adenomas de mayor tamaño son más propensos a la malignización.

El riesgo de cáncer de colon de los pacientes del presente estudio no puede compararse con el de la población general –aunque se los haya sometido en el inicio a colonoscopia completa, en la que se estableció que no presentaron cáncer ni adenomatosis–, dado que la mayoría de estos pacientes desarrollaron cáncer a partir de lesiones que, en muchos casos, se encontraron presentes durante varios años sin poder detectarse. Por lo tanto, las comparaciones con el programa SEER fueron discutibles. Los autores refieren que el 84% de las neoplasias identificadas en su análisis se encontraban en estadio incipiente y ninguno de los tumores presentó diseminación a distancia. Por el contrario, los tumores detectados en el SEER fueron localizados sólo en 37% de los casos y presentaron diseminación a distancia en el 20% de los pacientes evaluados.

El cáncer colorrectal se presenta en forma consecutiva a la realización de una colonoscopia completa con frecuencia mayor a la que en general se supone; aunque en su mayoría constituyen lesiones incipientes, el consentimiento informado debería brindar esta información a los pacientes que pueden ser sometidos a este procedimiento de diagnóstico. Por ejemplo, los pacientes con antecedentes de adenomatosis múltiple forman una población de alto riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal. En tal sentido, concluyen los autores, debería individualizarse todo factor que constituya un mayor riesgo, para identificar a los pacientes que se beneficiarían con los análisis endoscópicos de control consecutivos a la remoción de un adenoma.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles son los beneficios de la sigmoideoscopia y la colonoscopia?

- A. Previenen la aparición de lesiones adenomatosas.**
- B. Reducen la incidencia de cáncer colorrectal.**
- C. Disminuyen la incidencia de las enfermedades intestinales inflamatorias de etiología desconocida.**
- D. Resultan efectivas para el tratamiento del colon irritable.**

Respuesta Correcta

● LA OBSTRUCCION METASTASICA DEL VENTRICULO DERECHO PRODUCE SINDROME DE HIPERTENSION VENOSA SISTEMICA

Distrito Federal, México

Se presenta el caso clínico de un paciente con hepatocarcinoma y metástasis única en el ventrículo derecho, cuya manifestación clínica fue la de un síndrome de hipertensión venosa sistémica.

Archivos de Cardiología de México 75(2):170-177, Abr 2005

Autores:

Santos Martínez LE, Martínez Reding J, Kuri Alfaro J y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Departamento de Cardioneumología, Cardiología Adultos y Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México DF, México

Título original:

[Hipertensión Ventricular Derecha Severa Secundaria a Obstrucción Metastásica por Hepatocarcinoma]

Título en castellano:

Hipertensión Ventricular Derecha Grave Secundaria a Obstrucción Metastásica por Hepatocarcinoma

Introducción

En general, la hipertensión arterial pulmonar de cualquier etiología produce hipertensión ventricular derecha (HVD). Esta también puede presentarse como consecuencia de una obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho, como ocurre en la estenosis de la válvula pulmonar, del infundíbulo o en el bandaje del tronco de la arteria pulmonar. No obstante, la HVD producida por una obstrucción mecánica de origen neoplásico del tracto de salida del ventrículo derecho es excepcional.

Los tumores cardíacos primarios malignos constituyen el 25% de todos los tumores del corazón. Por el contrario, las metástasis son frecuentes, en una relación de 1 a 4. Se comunicó que la enfermedad metastásica con ocupación ventricular que obstruye el tracto de salida del ventrículo derecho proviene de cánceres primarios de diversos sitios. Hasta agosto de 2004, se describieron 23 casos, de los cuales sólo 7 constituyeron metástasis de un hepatocarcinoma. Los autores presentaron el caso número 24 de obstrucción al tracto de salida del ventrículo derecho, que representa el octavo caso originado en un hepatocarcinoma.

Caso clínico

Antecedentes clínicos

Los autores presentan el caso de un paciente de sexo masculino, de 69 años, habitante del área rural, analfabeto, con antecedentes de diabetes mellitus tipo II de 25 años de evolución –tratado con hipoglucemiantes orales– y fumador de 3 cigarrillos diarios durante 50 años. Además, el paciente había sido apendicectomizado y colecistectomizado.

Tres años y medio antes de la consulta con los autores, el paciente fue operado por una masa pulsátil en el hipocondrio derecho, de consistencia dura, que se asoció con astenia, adinamia y pérdida de peso de 3 meses de evolución. Se trató de un hepatocarcinoma de patrón trabecular sólido y metástasis en epiplón, con hiperplasia linforreticular en 6 ganglios linfáticos del epiplón y 5 ganglios de la curvatura mayor. No presentó indicios macroscópicos ni microscópicos de cirrosis. Además, el tratamiento quirúrgico se asoció con quimioterapia.

Durante el seguimiento, el paciente se encontró libre de metástasis por 3 años, con marcadores tumorales y estudios por imágenes normales. En los 4 o 5 meses previos a la consulta con los autores, presentó disnea a grandes esfuerzos –que progresó de manera paulatina–, edema ascendente y progresivo de miembros inferiores, pérdida de peso y anorexia. Se realizó una tomografía computarizada (TAC), en la que se comprobó el crecimiento de una masa intraventricular derecha.

Examen físico

El paciente midió 1,53 m, pesó 53 kg, presentó presión arterial de 110/70 y una frecuencia

cardíaca de 78 latidos por minuto. Estuvo asténico, adinámico, delgado y con plétora yugular. No presentó adenomegalias, su tórax fue normolíneo, sus ruidos cardíacos rítmicos, con el primer ruido apagado y el segundo ruido normal; se comprobó un soplo de regurgitación en el foco tricuspídeo que se incrementó con la maniobra de Rivero Carballo; en los focos de la base, presentó un soplo sistólico expulsivo. No se apreciaron síndromes pleuropulmonares. Sus pulsos periféricos fueron débilmente perceptibles y el relleno capilar, adecuado.

Laboratorio

Los autores no destacaron ninguna alteración en los parámetros de laboratorio. El antígeno de superficie para la hepatitis B evaluado mediante la prueba de ELISA resultó negativo. La alfa-feto proteína sérica y el antígeno carcinoembrionario fueron normales.

Estudios complementarios

En el ECG se verificó una dilatación y sobrecarga sistólica del ventrículo derecho y un bloqueo de grado intermedio en la rama derecha del haz de His. En la radiografía de tórax anteroposterior se constató un índice cardiotorácico de 0.54 y una disminución leve de la vasculatura pulmonar. Además, se informó que la prueba de función respiratoria fue normal. La gammagrafía pulmonar con ventilación/perfusión fue negativa para tromboembolismo pulmonar y la gammagrafía ósea fue negativa para enfermedad metastásica. Se informó que la centellografía hepatoesplénica con ^{99m}Tc-sulfuro coloidal fue normal. En el estudio de perfusión miocárdica con MIBI Tc99 se constató una gran dilatación del ventrículo derecho en reposo, que se incrementó con el esfuerzo; por otro lado, no se verificaron áreas de isquemia ventricular izquierda.

El ecocardiograma transtorácico demostró dilatación del ventrículo derecho con una masa que ocupó desde la parte media del ápice ventricular hasta el tracto de salida y la válvula pulmonar; las paredes del ventrículo derecho mostraron aspecto infiltrativo.

Por medio de la TAC se apreció una imagen hipodensa de 7 cm de longitud y 4.4 cm de diámetro dentro del ventrículo derecho. No se evidenció extensión a la aurícula derecha, a la arteria pulmonar, a la vena cava ni al abdomen.

En el cateterismo cardíaco se comprobó que la presión auricular derecha fue de 9 mm Hg; la presión sistólica del ventrículo derecho, 71 mm Hg; la presión de fin de diástole del ventrículo derecho, 14 mm Hg; la presión sistólica de la arteria pulmonar, 29 mm Hg; la presión diastólica de la arteria pulmonar, 11 mm Hg; y la presión capilar pulmonar, de 6 mm Hg.

En el disparo del medio de contraste en el ventrículo derecho se apreció una masa muy vascularizada de localización paraseptal y apical del infundíbulo, que protruyó sobre la válvula pulmonar en sístole y produjo una obstrucción con gradiente de 42 mm Hg.

En la coronariografía se apreciaron 2 lesiones en la arteria circunfleja; también se observó una lesión en el tercio medio de la arteria coronaria derecha.

Durante el cateterismo se realizó la biopsia tumoral. Mediante el análisis macroscópico se demostró que los fragmentos fueron blandos, amarillentos y de superficie discretamente vellosa; en el análisis microscópico se hallaron células epiteliales malignas dispuestas en cordones o papilas, con luces vasculares. Sus características permitieron identificarlas como células pertenecientes a un carcinoma metastásico.

Después, el paciente evolucionó con mayor deterioro hemodinámico secundario a la metástasis y falleció a los 6 meses.

Discusión

La incidencia del hepatocarcinoma presenta variaciones regionales y en México es un tumor poco frecuente; representa sólo el 1.4% de todas las neoplasias. Su incidencia es similar entre ambos sexos, se asocia con cirrosis hepática en 51% y con hepatitis crónica B o C en 56%. La localización principal de las metástasis extrahepáticas son los pulmones.

Se estima que en las neoplasias cardíacas metastásicas son 20 a 40 veces más frecuentes que los tumores primarios. En tal sentido, la presentación metastásica única de un hepatocarcinoma que obstruya el tracto de salida del ventrículo derecho es muy poco frecuente: hasta agosto de 2004 sólo se comunicaron 7 casos. Los autores comentan que no está del todo claro el motivo por el cual una metástasis de estas características puede ser única en el ventrículo derecho.

En el caso presentado, los pocos síntomas y signos y el antecedente de carcinoma hepatocelular previo motivó su evaluación extensa. Entre los estudios no invasivos para detectar la neoplasia intraventricular y su compromiso fueron de utilidad el electrocardiograma, la ecocardiografía y la TAC; como estudio invasivo, la coronariografía brindó información importante y adicional al delimitar la tumoración y demostrar su vascularización. En la actualidad, la resonancia magnética

nuclear permite una evaluación morfológica más detallada.

Se encontró HVD severa, con presión sistólica en el ventrículo derecho de 71 mm Hg.

El pronóstico del hepatocarcinoma en el momento del diagnóstico se relaciona con el tamaño del tumor. Si el tumor no es resecable, la supervivencia del paciente a los 5 años es nula; cuando el tumor es menor a 3 cm, la supervivencia a los 5 años se reduce al 50%.

La quimioembolización transcoronaria es un procedimiento alternativo al quirúrgico para el tratamiento de las metástasis vascularizadas de los hepatocarcinomas, implantadas en el ventrículo o la aurícula derecha.

Los autores señalan que en este caso, aunque se le ofreció al paciente un tratamiento quirúrgico paliativo para liberar la obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho, éste lo rechazó. Se destaca que en México es posible realizar la quimioembolización transcoronaria, dado que se cuenta con laboratorios de hemodinamia con experiencia; la relativa limitación para este procedimiento es la disponibilidad del fármaco antineoplásico (ácido estirenomaleico).

En el caso presentado, el paciente evolucionó hacia el deterioro hemodinámico y falleció a los 6 meses del diagnóstico; es decir, el pronóstico no sólo dependió de la enfermedad primaria sino también del compromiso circulatorio.

En suma, se requieren mayores estudios para poder contar con conclusiones firmes; sin embargo, es evidente que lo limitado de la casuística impide su realización, concluyen los autores.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la consecuencia posible de la hipertensión arterial pulmonar?

- A. La hipertensión ventricular derecha.
- B. La hipotensión ventricular derecha.
- C. La hipertensión ventricular izquierda.
- D. La hipotensión ventricular izquierda.

Respuesta Correcta

● LA DISPEPSIA FUNCIONAL NO PRESENTA ASOCIACION ELEVADA CON SINTOMAS DE ANGUSTIA Y ESTRES

Chicago, EE.UU.

Aunque los factores psicosociales influirían sobre el origen de la dispepsia funcional, los datos sugieren que la gravedad de los síntomas no guarda relación elevada con la angustia y el estrés psicológico.

Clinical Gastroenterology and Hepatology 3(6):521-528, Jun 2005

Autores:

Jones MP, Sharp LK y Crowell MD

Institución/es participante/s en la investigación:

Division Gastroenterology, Department of Family Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago; Division Gastroenterology, Mayo Clinic, Scottsdale; EE.UU.

Título original:

[Psychosocial Correlates of Symptoms in Functional Dyspepsia]

Título en castellano:

Correlatos Psicosociales de los Síntomas de la Dispepsia Funcional

Introducción

Los trastornos gastrointestinales (GI) funcionales son síntomas sin causa determinada que se presentan en la población general, disminuyen la calidad de vida e incrementan los costos en

salud. Actualmente, se interpretan como trastornos biopsicosociales, aunque la naturaleza exacta de los factores psicosociales resta por dilucidar.

Los autores comentan que los factores psicosociales se asociarían con los síntomas digestivos en 2 formas. Algunos sostienen que, en realidad, son el origen de estos últimos y se basan en diversos estudios que describen la elevada prevalencia de enfermedad psiquiátrica entre los afectados por trastornos digestivos funcionales. Como crítica a esta línea de razonamiento, se destaca que la mayor parte de los indicios provienen de poblaciones de pacientes refractarios al tratamiento, predispuestos al desarrollo de enfermedades psiquiátricas.

La otra forma en que los factores psicosociales influyen sobre los síntomas GI funcionales es a través de la demanda asistencial. Diversos estudios mostraron que, en comparación con los pacientes dispépticos que no consultan, los pacientes con dispepsia que demandan asistencia presentan niveles elevados de angustia, somatización y dificultad para la adaptación. En tal sentido, se reconoce que las variables psicosociales con influencia sobre los síntomas GI funcionales son la ansiedad, la depresión, el estrés psicológico, la somatización, etc. Esta última sería de particular importancia, dado que es una construcción compleja que, de acuerdo con Lipowski, puede definirse como la "tendencia a expresar la disforia emocional como síntomas físicos". Aunque sus causas son multifactoriales, con frecuencia se la encuentra asociada con trastornos psiquiátricos como la ansiedad o la depresión.

En este estudio, el objetivo de los autores consistió en la caracterización de las variables psicosociales y de la calidad de vida en una población de pacientes con dispepsia funcional, en su mayoría derivados de la asistencia primaria. Asimismo, analizaron la asociación entre las variables psicosociales y los síntomas específicos de dispepsia. *A priori*, la hipótesis sostuvo que si los síntomas dispépticos representaran las manifestaciones psíquicas de los distintos aspectos del estrés psicológico (como la somatización) debería existir una correlación entre los síntomas específicos, el grado de somatización y determinadas variables psicosociales.

Material y métodos

El 90% de los participantes –pacientes con dispepsia funcional– fueron derivados de la asistencia primaria o consultaron en forma espontánea. Se clasificaron como pacientes con dispepsia de tipo ulcerosa o trastornos de la motilidad. Los primeros se caracterizaron por presentar dolor localizado en el abdomen superior. En los segundos se comprobó una sensación indolora asociada con plétora gástrica, saciedad precoz, distensión o náuseas. Los síntomas predominantes fueron aquellos que, de acuerdo con el interrogatorio, perturbaron más al paciente. En todos los casos se requirió que la endoscopia GI superior fuera normal.

Como control, se convocaron pacientes sanos, sin asistencia por trastornos digestivos ni medicación para su tratamiento.

El estudio fue aprobado por el *Institutional Review Board* de la *Northwestern University* y todos los pacientes firmaron un consentimiento.

Cuestionarios

Los participantes completaron varios cuestionarios referentes a su sintomatología y características psicológicas. Se interrogó sobre 15 síntomas dispépticos usuales y acerca de su frecuencia, intensidad y grado de interferencia con las actividades regulares del paciente. De acuerdo con ello, cada síntoma recibió un puntaje. El puntaje total de la sintomatología se encontró entre 0 y 195. Asimismo, se evaluó la calidad de vida general del paciente. Por medio de una escala *ad hoc* se estimaron: 1. las limitaciones en la actividad física por los problemas de salud; 2. las limitaciones en la actividad social debido a problemas físicos o emocionales; 3. las limitaciones en las funciones debido a problemas de salud física; 4. el dolor físico; 5. la salud mental general (angustia psicológica y bienestar); 6. las limitaciones en las funciones debidas a problemas emocionales; 7. la vitalidad (energía y fatiga); y 8. la percepción general de la salud. Los puntajes tuvieron una relación directa con la calidad de vida.

La angustia psicológica se evaluó por medio de una escala que evalúa 90 síntomas referidos a 9 estructuras psiquiátricas. Estas últimas son somatización, conductas obsesivo compulsivas, sentimientos de inadecuación o inferioridad (sensibilidad interpersonal), depresión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica, ideación paranoide y psicoticismo.

Resultados

Características de los pacientes

Un total de 151 pacientes con dispepsia funcional completaron el ensayo. La media de edad fue de 35 años; participaron 118 mujeres y 33 varones. El 17% presentó predominio de síntomas

dolorosos en el abdomen superior, por lo cual se clasificaron como dispepsia tipo úlcera; el 83% restante se clasificó como dispepsia tipo trastornos de la motilidad.

Características de los sujetos sanos

Noventa individuos sanos también completaron el ensayo. La media de edad de este grupo fue de 36 años; participaron 61 mujeres y 29 varones. Las diferencias del sexo y de la edad entre ambos grupos no fueron de significación estadística.

Puntajes de los síntomas de dispepsia

El puntaje medio de los síntomas de dispepsia fue de 78 para los pacientes con dispepsia funcional y 3 para los sujetos control. Aunque la mayoría de los pacientes se clasificaron como tipo trastornos de la motilidad, con incomodidad más que con dolor abdominal superior, los puntajes de los 2 tipos de síntomas mostraron correlación elevada.

Puntaje de la calidad de vida

En comparación con los controles, los pacientes con dispepsia funcional mostraron peor calidad de vida. Los puntajes fueron reducidos tanto en lo referente a las variables físicas como a las mentales. Las diferencias respecto de los individuos sanos fueron significativas en el aspecto estadístico.

Angustia psicológica

En los pacientes con dispepsia funcional se comprobaron niveles incrementados de angustia psicológica. Sus puntajes fueron significativamente altos en comparación con los sujetos sanos.

Asociación entre los síntomas dispépticos y la calidad de vida

El puntaje total de los síntomas dispépticos en los pacientes con dispepsia funcional se relacionó en forma significativa con los componentes físicos del cuestionario sobre calidad de vida, pero no con sus componentes psíquicos. Entre los individuos sanos, no se constataron relaciones significativas con los componentes físicos ni con los psicológicos. En los pacientes con dispepsia se verificaron asociaciones significativas con el dolor corporal, el funcionamiento físico y el social, la vitalidad y la función física. Por el contrario, la asociación con la salud general, la salud mental y la función emocional no presentó significación estadística.

Asociación entre los síntomas dispépticos y la angustia psicológica

En los pacientes con dispepsia funcional se comprobó que la asociación entre los síntomas dispépticos y la angustia psicológica fue significativa pero reducida. No obstante, los autores constataron que en los pacientes con estrés psicológico más severo, la correlación no fue mucho mayor. La relación más elevada entre los síntomas y la angustia psicológica se presentó en los pacientes con dispepsia en la estructura de la somatización. La correlación con la ansiedad y con la ansiedad fóbica también fue significativa pero reducida.

Asociación entre síntomas dispépticos específicos, calidad de vida y angustia psicológica

En general, en los pacientes con dispepsia funcional se comprobó que los síntomas se asociaron con los aspectos físicos de la calidad de vida más que con sus aspectos psicológicos. De este modo, sólo el ardor torácico mostró correlaciones significativas con los componentes psicológicos de la escala sobre la calidad de vida.

Discusión

En comparación con los individuos sanos, los pacientes con dispepsia funcional presentaron puntajes significativamente mayores de síntomas dispépticos, angustia psicológica elevada de manera sustancial y calidad de vida muy disminuida. En general, la correlación entre la gravedad de los síntomas dispépticos y la angustia psicológica fue baja. El ardor torácico fue la excepción más notable; el 30% de los pacientes señalaron este síntoma, que mostró la asociación más elevada con los niveles de somatización, depresión, ansiedad, ansiedad fóbica y psicoticismo. Asimismo, fue el síntoma dispéptico de mayor correlación con los componentes psicológicos de la escala sobre la calidad de vida.

Los autores destacan que la falta de asociación entre la angustia psicológica y la severidad de los síntomas dispépticos (a excepción del ardor torácico) contradicen el papel de la somatización tal como la define Lipowski. En la escala sobre la angustia psicológica, los interrogantes sobre la somatización tendería a sobreestimar su papel en los pacientes con trastornos digestivos. De

acuerdo con sus hallazgos, los autores señalan que aunque la somatización es claramente la causa de los síntomas de algunos pacientes con trastornos digestivos funcionales, no es el mecanismo predominante en esta población.

En gran medida, la severidad de los síntomas dispépticos se correlacionó con los aspectos físicos de la escala sobre la calidad de vida. La excepción fue el ardor estomacal, que presentó una asociación significativa con los componentes psicológicos de la escala. Si la angustia psicológica tuviera una asociación elevada con los síntomas dispépticos, su relación con los componentes psicológicos de la escala sobre la calidad de vida debería ser mayor.

En conclusión, este estudio demuestra que los pacientes con dispepsia funcional que consultan con el especialista en gastroenterología presentan mayor sintomatología y angustia psicológica, pero estas variables no se encuentran relacionadas. La excepción a esta observación sería el ardor estomacal, en relación con la ansiedad y con la ansiedad fóbica. La sintomatología dispéptica tiene mayores repercusiones en los aspectos físicos y sociales de la calidad de vida, sin mayor injerencia en las áreas psicológicas o emocionales. Estos hallazgos deberían tenerse en cuenta en particular entre los médicos generales y los gastroenterólogos asistenciales, dado que la gran mayoría de los pacientes fueron derivados de la asistencia primaria, sin evaluación previa por el gastroenterólogo. Los datos sugieren que en este nivel no es probable que los síntomas digestivos sean la expresión física de la angustia emocional; tampoco es posible que esta última se origine en los síntomas dispépticos. Por el contrario, concluyen los autores, parece que los síntomas dispépticos de estos pacientes son independientes de sus antecedentes psicológicos.

Autoevaluación de Lectura

¿Con qué trastornos psiquiátricos se asocia con frecuencia la somatización?

- A. Con bulimia y anorexia.*
- B. Con ansiedad y depresión.*
- C. Con psicosis y demencias.*
- D. Con personalidades psicopáticas.*

Respuesta Correcta