

Elías N. Abdala
Miguel Aievato
Arturo Arrighi
Laura Astarloa
Eduardo M. Baldi
Michel Batlouni
Pablo Bazerque
Carlos Bertolasi
Alfredo Buzzi
Rafael Castro del Olmo
Juan C. Chachques
Reinaldo Chacón
Marcelo Corti
Carlos Crespo
J. G. de la Garza
Blanca Diez
Bernardo Dosoretz
Ricardo Drut
Juan Enrique Duhart
Miguel Falasco
Germán Falke
Pedro Figueroa Casas
Jorge García Badaracco
Estela Giménez
David Grinspan
Carlos Guruchari
Vicente Gutiérrez Maxwell
Alfredo Hirshon Prado
Rafael Hurtado
León Jaimovich
Silvia Jovtis
Miguel A. Largaía
Antonio Lorusso
Néstor P. Marchant
Olindo Martino
Carlos A. Mautalen
Pablo Mazure
José María Méndez Ribas
Armando F. Mendizabal
A. Monchablon Espinoza
Oscar Morelli
Amelia Musacchio de Zan
Roberto Nicholson
Rodolfo Sergio Pasqualini
Santiago Pavlovsky
Jorge A. Pilheu
Eduardo Pro
María Esther Río
Gonzalo Rubio
Ariel Sánchez
Amado Saúl
Elsa Segura
Fernando Silberman
Andrés Stoppani
Artun Tchoulamjan
Norberto Terragno
Roberto Tozzini
Marcelo Trivi
Máximo Valentinuzzi
Eduardo Vega
Alberto M. Woscoff
Roberto Yunes
Ezio Zufardi

Salud(i)Ciencia es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Director Editorial
Rafael Bernal Castro

Dirección Científica
Dr. Marcelo Corti

Redacción y Administración
Avda. Belgrano 430, piso 9 (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina. Tel.: (54 11) 4342-4901. Fax: (54 11) 4331-3305. E-mail: admedit@siicsalud.com
Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 22337. Hecho el depósito que establece la ley N° 11.723. Impreso en G.S. Gráfica, San Luis 540, Avellaneda, Bs. As. Tel.: 4228-6682.

Evolución clínica de la artritis reumatoidea



Dra. OILI KAIPIAINEN-SEPPÄNEN

Columnista Experta de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Consultora en Reumatología, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finlandia.

Otro trabajo de su autoría: Kaipainen-Seppänen O y colaboradores. «Intensive treatment of rheumatoid arthritis reduce need for dialysis due to secondary amyloidosis», Scandinavian Journal of Rheumatology 29:232- 235, 2000.

Kuopio, Finlandia [Especial para SIIC] - La amiloidosis secundaria (AS) es una complicación seria de la artritis reumatoidea (AR). La prevalencia de AR en Finlandia es cercana al 0.8%.¹ La incidencia a 15 años de AS en pacientes con AR fue del 11%.² Sin embargo, la ocurrencia de amiloidosis fue menor (5.8%) en un estudio poblacional.³ La AR se asocia con un acortamiento de la expectativa de vida, el cual alcanzó a 3.8 años en los hombres y a 3.4 años en las mujeres de Finlandia.⁴ En los individuos con AS, el acortamiento de la expectativa de vida fue

de 7.7 años.³ Las causas más comunes de muerte con mortalidad aumentada en la AR son las patologías cardiovasculares, las infecciones, las enfermedades renales y los decesos asociados con el tratamiento.⁴⁻⁸ En un estudio en pacientes fineses, se atribuyó a AS el 43% de las muertes debidas a insuficiencia renal en enfermos con AR,⁶ comparado con sólo el 20% en un estudio inglés.⁸ En el estudio poblacional sobre mortalidad en Finlandia, el 15% de las muertes adicionales fueron causadas por amiloidosis renal.⁴ En el Registro Finés de Enfermedades Renales, el

número de nuevos pacientes admitidos a diálisis por AS ha sido de 25 a 35 por año en los años 90 (Finlandia tiene 5 millones de habitantes, de los cuales 4 millones son adultos).⁹ Debido a que otras causas se han ido incrementando, especialmente las complicaciones de la diabetes tipo 2, la proporción de AS como causa de diálisis ha disminuido del 13.8% al 8.4% en una década. En todo el país la edad promedio de inicio de la diálisis por AS ha aumentado de 49.5 años en 1973-1977 a 61.4 años en 1993-1997. Entre 1975 y 1995 la edad promedio al momento de diagnosticarse la AR pasó de 50.2 años a 59 años.¹⁰ Se demostró que la incidencia de AS entre los pacientes con enfermedad articular inflamatoria ha disminuido en Finlandia. En las muestras tomadas en el Rheumatism Foundation Hospital, la frecuencia de resultados positivos se redujo de 10.2% a 5.1% entre 1987 y 1997.¹¹ En un estudio con autopsias realizado en Japón, la prevalencia de amiloidosis fue del 20%, lo cual podría reflejar una tendencia al aumento en la incidencia de AS.¹² Se desconocen las razones de ese fenómeno, pero podrían relacionarse con cambios en la dieta.

La reorganización del tratamiento en los pacientes con AR ha influido claramente sobre la evolución clínica, medida como número de pacientes con AS asociada a la AR que inician tratamiento de diálisis por presentar insuficiencia renal terminal, en el área de cobertura del Kuopio University Hospital.¹³ La población total es de 250 000 habitantes, de los cuales 200000 son adultos. El Kuopio University Hospital actúa como hospital de derivación desde las áreas circundantes, pero además es el único hospital que provee servicios especiales para pacientes con enfermedades reumáticas y renales en la ciudad de

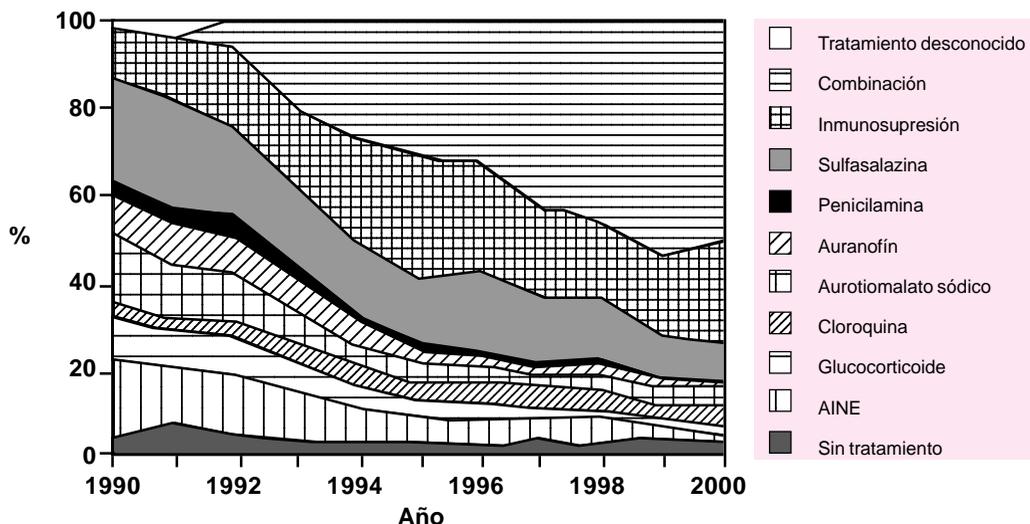


Figura 1. Modalidades de tratamiento como porcentajes en las categorías de medicación especial de los consultorios externos de reumatología del Kuopio University Hospital entre 1990 y 2000. *Combinación:* combinación de 2 o más drogas antirreumáticas modificadoras de enfermedad al mismo tiempo. *Inmunosupresión:* una droga inmunosupresora o citotóxica. *AINE:* antiinflamatorio no esteroideo.

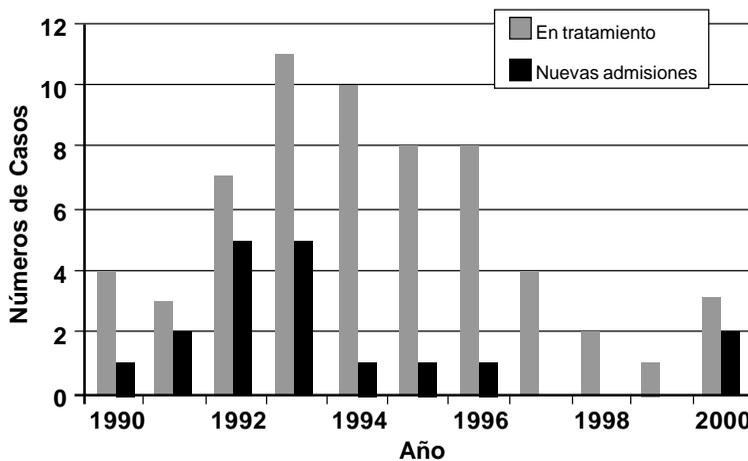


Figura 2. Número de pacientes con AR y amiloidosis secundaria en diálisis y número anual de nuevas admisiones de este tipo de pacientes en el servicio de diálisis del Kuopio University Hospital entre 1990 y 2000.

Kuopio. También hay 2 hospitales distritales en el área, en los cuales el tratamiento de las enfermedades reumáticas es atendido parcialmente en forma local.

En los departamentos de atención reumatológica ambulatoria, la medicación para los pacientes con AR es codificada en cada visita. Se utilizan códigos especiales para las siguientes categorías: 1) sin tratamiento especial, 2) antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como única medicación, 3) glucocorticoides como única medicación, 4) cloroquina o hidroxiclороquina, 5) aurotiomalato sódico, 6) auranofín, 7) penicilamina, 8) sulfasalazina, 9) una droga inmunosupresora o citotóxica (metotrexato, azatioprina, ciclosporina, podofilotoxina, ciclofosfamida o clorambucilo) y 10) una combinación de 2 drogas antirreumáticas modificadoras de enfermedad (DARME). En las categorías de DARME individuales, los pacientes también pueden recibir conjuntamente glucocorticoides, AINE o ambos cuando es necesario. También los enfermos tratados principalmente con glucocorticoides pueden utilizar AINE en forma concomitante.

En los años 90 hubo un aumento de 2.5 veces en el número de visitas y de 4 veces en el número de pacientes con AR bajo seguimiento en consultorios externos. En 1998, las cantidades fueron 2 544 visitas y 854 pacientes, respectivamente. La actividad en consultorios externos se incrementó en 1992 debido a cambios en el personal. La incorporación de un segundo especialista en 1994 contribuyó a una mejor disponibilidad de los servicios especiales para el tratamiento de las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas. El incremento en el uso de drogas inmunosupresoras o citotóxicas y de combinaciones tuvo lugar a partir de 1992, cuando el tratamiento se volvió más intensivo. En nuestra clínica, las drogas citotóxicas alquilantes no se utilizaban antes de 1992 para el tratamiento de los pacientes con amiloidosis renal. Los cambios en la medicación fueron notables. Mientras que en 1990 el 16% de los pacientes fue tratado con aurotiomalato sódico, el porcentaje fue del 4% en el 2000. En 1990, el 18% de los pacientes fueron tratados con AINE solos, el 10% con glucocorticoides solos y el 12% con una droga inmunosupresora. En el año 2000 los porcentajes fueron 1%, 3% y 23%, respectivamente. El 3% de los pacientes recibió cloroquina en el 2000, el 2% fue tratado con auranofín y el 9% con sulfasalazina. Sólo 1 enfermo

recibió penicilamina. El tratamiento con combinaciones, iniciado en 1992, se aplicó al 7% de los pacientes en ese año y al 52% de los enfermos en el 2000. En las combinaciones de 2 o más DARME, el metotrexato fue la droga más utilizada.

En los años 90, el número de pacientes con AR en diálisis y de nuevas admisiones anuales por AS se redujo de 11 a 1 y de 5 a 0, respectivamente. Al comienzo del 2000 había sólo una paciente con AR y AS en diálisis, que murió en febrero. Sin embargo, 2 nuevos pacientes ingresaron al servicio de diálisis durante ese año. Los criterios de admisión fueron evaluados individualmente por un nefrólogo. Los pacientes debían estar dispuestos a recibir diálisis y fueron tratados en forma ambulatoria. Estos enfermos tenían velocidad de filtración glomerular reducida (depuración de creatinina entre 0.10 y 0.20 ml/s) con insuficiencia renal irreversible que requería diálisis; el tratamiento

activo podía brindar una supervivencia estimada en al menos 6 a 12 meses. La mayoría de nuestros pacientes fueron tratados con hemodiálisis ya que tenían bajos niveles séricos de albúmina y eran proclives a las infecciones. En 2 casos, sin embargo, se cambió la hemodiálisis por la diálisis peritoneal ambulatoria continua debido a problemas de acceso vascular.

En los años 90 se trataron con diálisis 20 pacientes, cuya edad promedio era de 60 años. La duración media de la enfermedad antes de iniciar la diálisis era de 24 años, y la duración media del tratamiento dialítico fue de 28 meses, con una máxima de 8 años.

En 19 casos hubo evidencia histopatológica de amiloidosis antes del ingreso a diálisis. Una paciente recibió trasplante renal pero murió de pancreatitis aguda un año más tarde. Los otros pacientes murieron de infecciones (50%), enfermedades cardiovasculares (20%), hemorragia gastrointestinal (15%) y causas renales (10%). La supervivencia de los pacientes con AS asociada a AR tratados con diálisis también ha sido mala en otros estudios. De acuerdo a un seguimiento de pacientes que iniciaron diálisis en una unidad fina entre 1947 y 1987, la supervivencia al cabo de 3 años fue del 37%. Entre los pacientes con AS sometidos a trasplante en el centro finés de trasplante, la supervivencia en el mismo período fue del 62%.¹⁴

El número de pacientes con AR y AS tratados con diálisis y el número de nuevas admisiones a ese servicio se redujo sustancialmente en 10 años. La incidencia decreciente de nuevos pacientes con AS sometidos a diálisis podría deberse al tratamiento activo de todos los pacientes con AR. La reducción en el número de nuevas admisiones tuvo un retraso de 2 años en relación con la reorganización y el aumento de eficacia del tratamiento de los pacientes con patologías reumáticas inflamatorias. Otras enfermedades concomitantes, como la hipertensión o las infecciones, también fueron tratadas eficazmente. Los casos de hipertensión o proteinuria, o ambas, asociadas a AS fueron tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. El número de pacientes en diálisis por otras causas se duplicó durante el mismo período. Sólo se han producido cambios menores en los criterios de admisión de los pacientes a diálisis; se han vuelto más liberales que estrictos.

La prevención de la amiloidosis se logra mejor con un tratamiento temprano y adecuado de los pacientes con trastornos inflamatorios crónicos. En el estudio finés de terapia combinada de hidroxiclороquina, sulfasalazina y

(Continúa en página 6)

N. de R.: Los autores citan referencias bibliográficas que se encuentran a disposición de los lectores que las soliciten expresamente a SIIC, Relaciones Profesionales. Tel: (54 11) 4342-4901; Fax: (54 11) 4331-3305; E-mail: relacion@siicsalud.com

(Viene de página 4)

metotrexato versus la monoterapia con DARME, la tasa de remisión a los 2 años fue del 37% y del 18%, respectivamente.¹⁵ En el mismo estudio, el número acumulado de articulaciones inflamadas durante el primer año fue la única variable que predijo la remisión a 5 años.¹⁶ En un estudio inglés, los pacientes que iniciaron el tratamiento más tempranamente siguieron teniendo mejores resultados que los que lo iniciaron más tarde, inclusive luego de 15 años de duración de la enfermedad.⁸ Todos estos datos señalan la importancia del tratamiento activo temprano de la AR. Luego del diagnóstico de AS, el tratamiento con drogas citotóxicas también ha retardado el deterioro de la función renal en pacientes pediátricos y adultos.¹⁷⁻¹⁹

Aunque existe preocupación por la toxicidad de las DARME, en un estudio finés en 1 666 pacientes con AR fallecidos, sólo 6 de las 47 muertes atribuidas a la medicación antirreumática fueron causada por DARME.²⁰ La notable mejoría en la supervivencia asociada al uso de drogas citotóxicas alquilantes debería ser contrapesada con los efectos adversos indeseables

serios. Uno de nuestros pacientes murió de leucemia secundaria y otro se halla bajo tratamiento por linfoma. Ambos sufrían una enfermedad destructiva grave y de larga duración. La supresión de la inflamación en pacientes con insuficiencia renal moderada ha pospuesto su admisión al servicio de diálisis. Sin embargo, el proceso es progresivo y la posibilidad de retardar el deterioro son todavía limitadas, como lo notamos en nuestras nuevas admisiones.

En los últimos 2 años hemos utilizado algunas nuevas drogas, como la leflunomida y los agentes biológicos, para la supresión de la respuesta de fase aguda. Sin embargo, los costos de los agentes biológicos limitan su uso y no existe información acerca de sus posibles efectos colaterales a largo plazo. Es necesario mayor colaboración con los centros de salud, lo cual se refleja en el aumento del número de pacientes bajo supervisión y el menor número de visitas por paciente en los consultorios externos.

© Salud(i)Ciencia, 2001.

Ausencia de ritmo circadiano endógeno en la presión sanguínea de individuos sanos normotensos



Dr. HANS VAN DONGEN
Columnista Experto de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica.

Función que desempeña:
Profesor Asistente en Investigación del Sueño y Cronobiología, Unidad de Psiquiatría Experimental, Departamento de Psiquiatría, División de Sueño y Cronobiología, University of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia, EE.UU.

Otro trabajo de su autoría:
«Repeated Assessment of the Endogenous 24-Hour Profile of Blood Pressure Under Constant Routine», *Chronobiology International* 18(1):85-98, 2001.

Filadelfia, EE.UU. [Especial para SIIC] - El ritmo circadiano (periodicidad cercana a 24 horas) en la presión sanguínea es clínicamente importante dada su relación temporal con el infarto agudo de miocardio¹ y el accidente cerebrovascular isquémico,² los cuales ocurren con mayor frecuencia en las primeras horas de la mañana. Se ha producido un debate prolongado acerca del origen del ritmo circadiano de la presión sanguínea. Este ritmo podría ser causado por factores ambientales o conductuales (es decir, exógenos) o por un mecanismo regulatorio interno en el cuerpo (es decir, endógeno), o por una combinación de ambos. Es importante saber si el ritmo es exógeno o endógeno ya que esto podría sugerir tratamientos apropiados para personas con riesgo de eventos cardiovasculares. Por ejemplo, si el ritmo fuera exógeno, el riesgo de eventos cardiovasculares podría

ser disminuido evitando ambientes específicos (situaciones estresantes, por ejemplo) o conductas específicas (dormir en determinados momentos del día).

Recientemente hemos provisto la primera evidencia contundente basada en pruebas de laboratorio³ de que el ritmo circadiano de la presión sanguínea de las personas sanas normales es totalmente modulado en forma exógena, es decir por factores ambientales como el estrés o comportamientos tales como la deambulación o el sueño. Para arribar a tal conclusión fue necesario demostrar que no existía ningún ritmo circadiano endógeno en la presión sanguínea de las personas estudiadas. Utilizando un diseño experimental intrasujeto, se sometió a 6 voluntarios sanos normotensos a un procedimiento de rutina constante. Este es un paradigma experimental de laboratorio en el cual todas las

circunstancias se mantienen constantes por al menos 24 horas para eliminar cualquier influencia circadiana exógena.⁴ La luz ambiente y la temperatura del laboratorio fueron mantenidas constantes, la comida fue servida en porciones isocalóricas horarias, en todo momento los individuos permanecieron en la cama en una posición casi supina y se mantuvieron levantados por un período mayor a 24 horas. Durante la rutina constante se realizaron mediciones horarias de presión sanguínea diastólica y sistólica y de la frecuencia cardíaca. Los participantes fueron sometidos a la misma experiencia 5 veces con intervalos de 3 meses. El objetivo era probar que, en ausencia de influencias circadianas exógenas, no se observaba ritmo circadiano en la presión sanguínea. Sin embargo, es un hecho bien conocido que la provisión de un resultado negativo constituye un desafío estadístico. Esto es particularmente cierto en el caso de los ritmos, dada la naturaleza específica del marco estadístico que subyace en el análisis de los ritmos. Aquí describimos brevemente la metodología para superar estas dificultades.

Al tratar los ritmos circadianos se deben considerar 3 aspectos: (1) la magnitud de la señal en la variable medida; (2) la magnitud del error de variación (o ruido) relativo a la señal (es decir, la relación señal-ruido); y (3) la posibilidad de separar la señal del ruido dadas las características de los datos manejados. Tanto la magnitud de la señal como la relación señal-ruido suelen ser denominadas la «fuerza» del ritmo. Esta práctica produce confusión ya que se mezclan 2 conceptos diferentes, lo cual puede llevar a un razonamiento falso. Por ejemplo, en un trabajo reciente⁵ se investigó el potencial de un número de pruebas estadísticas para distinguir los ritmos circadianos reposo-actividad en pacientes con Alzheimer antes y después del tratamiento luminoso. Se halló que una prueba no paramétrica proporcionaba mejores resultados que algunos estadísticos paramétricos que han sido hallados muy sensibles a los cambios en los ritmos circadianos (el de la referencia 6, por ejemplo). Los autores atribuyeron este hallazgo inesperado a la forma no sinusoidal de los ritmos investigados.⁵ Sin embargo, no tuvieron en cuenta que este estadístico específico no paramétrico era una medida de la relación señal-ruido mientras que los estadísticos paramétricos utilizados como comparación eran medida de la magnitud de la señal. Por lo tanto, sólo se demostró que la definición implícita de «fuerza» de los autores se

refería a la relación señal-ruido. Si también hubieran utilizado un estadístico paramétrico de la relación señal-ruido (como en la referencia 7), probablemente lo hubieran hallado superior. Esto nos enseña 2 lecciones: (a) es crítico distinguir conceptualmente la magnitud de la señal de la relación señal-ruido; y (b) la forma de un ritmo circadiano no es tan importante para su detección como suele asumirse habitualmente. Este último punto está demostrado convincentemente en la literatura (por ejemplo, en la referencia 6) y no será discutido en profundidad aquí. Es suficiente remarcar que los principales componentes rítmicos en los estudios biomédicos del tiempo pueden ser usualmente separados del ruido con buena precisión, sin importar la forma de la señal o las características del ruido.

Con estas consideraciones en la mente, analizamos nuestros registros de presión sanguínea con un estadístico paramétrico para evaluar la magnitud del ritmo circadiano, por ajuste de cuadrados mínimos a una senoide en cada serie temporal. Para aprovechar por completo el diseño intraindividuo de nuestro estudio, derivamos matemáticamente un estadístico sensible novedoso (o más precisamente, un grupo de 4 estadísticos) que podían ser usados en el análisis de mediciones repetidas (modelo mixto). Hallamos que no existía ningún ritmo circadiano estadísticamente significativo de presión sanguínea diastólica o sistólica durante las rutinas constantes del experimento. Sin embargo, este hallazgo no probó por sí mismo nuestra hipótesis, ya que no habíamos considerado hasta el momento la relación señal-ruido. Por lo tanto, podía suceder que efectivamente existiera un ritmo circadiano en la presión sanguínea pero que la magnitud del ruido fuera demasiado grande para permitir su detección. Sin embargo, este argumento pudo ser refutado al considerar la frecuencia cardíaca, la cual fue medida simultáneamente y con el mismo aparato que la presión sanguínea. Se ha demostrado previamente que la frecuencia cardíaca exhibe ritmo circadiano bajo condiciones de rutina constante.^{8,9} Nosotros hallamos el mismo ritmo robusto, casi sinusoidal, de la frecuencia cardíaca, y por lo tanto pudimos usar nuestros datos de frecuencia cardíaca para determinar la relación

mínima señal-ruido que nos hubiera permitido detectar un ritmo circadiano en la presión sanguínea. Cuantificamos esto en términos de tamaño del efecto de la señal en los datos de frecuencia cardíaca. Un cálculo de la potencia estadística reveló que el método debería haber sido capaz de detectar confiablemente un ritmo circadiano en la presión sanguínea si el tamaño del efecto en ella fuera sólo el 15% del presente en la frecuencia cardíaca. En otras palabras, hubiéramos sido capaces de detectar inclusive un ritmo circadiano casi despreciable en la presión sanguínea. Por lo tanto, concluimos que no había ritmo circadiano en la presión sanguínea bajo rutina constante.

Parece paradójico observar por un lado un pronunciado ritmo circadiano endógeno en la frecuencia cardíaca y por otro lado no observar ritmo circadiano endógeno en la presión sanguínea, dado que ambas variables son parte del mismo sistema cardiovascular. Sin embargo, esta paradoja podría ser resuelta si consideramos el papel importante del corazón en la regulación de la presión sanguínea. Como mencionamos antes, el paradigma de rutina constante que empleamos es un experimento de laboratorio en el cual todas las circunstancias se mantienen constantes. Por lo tanto, se eliminan la mayoría de las influencias exógenas sobre el cuerpo, y el organismo permanece en un estado prolongado de homeostasis relativamente imperturbable. Bajo tales circunstancias sería lógico que la presión sanguínea fuera regulada para mantenerse casi constante. Sin embargo, existen otros factores cardiovasculares que varían en el tiempo debido a los ritmos circadianos endógenos de otros sistemas corporales que modulan, por ejemplo, la viscosidad sanguínea y la resistencia periférica.¹⁰ Nosotros postulamos que el ritmo circadiano endógeno de la frecuencia cardíaca tiene como única función compensar estas perturbaciones, de manera que la presión sanguínea se mantiene constante en ausencia de influencias exógenas y carece de ritmo circadiano endógeno. El ritmo circadiano de la presión sanguínea durante la vida normal se debería únicamente a factores ambientales y conductuales, tales como el estrés, la actividad y el sueño.

© Salud*i*Ciencia, 2001.

Apendicitis: nuevas pruebas diagnósticas, ¿los mismos viejos resultados?

Dr. CHARLES D DOUGLAS *
Columnista Experto de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica.

Función que desempeña:
Jefe del Departamento de Cirugía del John Hunter Hospital, Newcastle, Nueva Gales del Sur, Australia.

Otro trabajo de su autoría:
Douglas CD y colaboradores «Rando-mised controlled trial of ultra-sonography in the diagnosis of acute appendicitis, incorporating the Alvarado score», *British Medical Journal* 321:919-922, 2000.

* En colaboración con la cirujana pediátrica Patricia M Davidson, el cirujano general Jonathan S Gani y Neil E Macpherson.

Newcastle, Australia [Especial para SIIC] - La apendicitis es una patología potencialmente letal. Sin tratamiento, el apéndice puede perforarse y en consecuencia la morbilidad aumenta en forma considerable. La perforación ocurre con frecuencia antes de la presentación del cuadro; por otro lado, la perforación asociada con retraso en el tratamiento luego de la presentación generalmente es considerada como un mal resultado que debería evitarse. Por esta razón los cirujanos tradicionalmente se equivocan y se inclinan hacia la opción más precavida cuando toman la decisión de operar o no a un paciente con sospecha de apendicitis.

En consecuencia, una proporción de cirugías -probablemente entre un 10% y un 50%- termina con la remoción de un

apéndice normal. Generalmente se las conoce como apendicectomías negativas, si bien el término «cirugía no terapéutica» (CNT) es quizá preferible para describir cirugías en las que no se encontró patología remediable con una intervención quirúrgica. Estos dos tipos de resultados diversos -tratamiento tardío con perforación (TTCP) y cirugía no terapéutica (CNT)- son situaciones que los cirujanos desean evitar a los pacientes con sospecha de apendicitis. Sin embargo, a cualquier nivel de certeza diagnóstica, las tasas de estos dos resultados parecen estar relacionadas. Cuanto más reticentes sean para operar los cirujanos (como modo de reducir la proporción de CNT), mayor es la probabilidad de que exista demora en el diagnóstico y tratamiento de casos reales de apendicitis, lo cual conduce al aumento en la proporción de TTCP, y viceversa. Es por ello que se ha puesto mucho empeño en las últimas décadas para mejorar la certeza diagnóstica, con la esperanza de reducir la incidencia de estos dos resultados adversos mencionados.

La observación activa (durante la internación) ha sido la mejor herramienta para el diagnóstico clínico.³ Esto probablemente lleva a disminuir el número de cirugías no terapéuticas, pero requiere estancia en el hospital, lo que resulta costoso.

Que la observación frecuente pueda evitar el TTCP no está demostrado, ya que la mayoría de los estudios publican las tasas de perforaciones totales (que en gran medida refleja lo que pasó antes de la derivación al cirujano) más que indicar si algún individuo tuvo una perforación luego de un período de observación.

Pruebas diagnósticas ante sospecha de apendicitis

En los últimos 20 años, el foco se ha puesto en las nuevas tecnologías. Se ha aseverado que las pruebas diagnósticas, entre ellas laparoscopia, ecografía (GCUS) y tomografía computada, pueden reducir la proporción de CNT, el número de perforaciones y el tiempo de permanencia en el hospital (al tornarse innecesaria la observación) en pacientes con sospecha de apendicitis. Sin embargo, ninguna de estas afirmaciones ha sido satisfactoriamente comprobada. Están basadas en la presunción de que una alta precisión diagnóstica va a traducirse necesariamente en mejores resultados clínicos. Que esta presunción no haya sido seriamente cuestionada es sorprendente, teniendo en cuenta la cantidad de esfuerzo invertido en la investigación en este campo. Dentro de los cientos de trabajos en pruebas diagnósticas para apendicitis, sólo hay dos trabajos aleatorizados controlados publicados.

Un trabajo aleatorizado para una prueba diagnóstica

Probablemente la reticencia a desarrollar trabajos controlados de pruebas diagnósticas se relaciona con la incertidumbre acerca de la manera en que se utilizará una prueba determinada en el contexto del estudio. Existen dos preguntas particulares que necesitan ser formuladas:

1. ¿Debe cada paciente con sospecha de padecer cierta enfermedad ser sometido a la prueba diagnóstica independientemente de su probabilidad clínica previa a la prueba de presentar la patología?
2. ¿Debe cada paciente recibir el tratamiento «indicado» por el resultado de la prueba diagnóstica o, lo que es lo mismo, todo paciente con un resultado positivo debe realizar tratamiento y todo paciente con una prueba negativa, permanecer sin tratamiento indefinidamente?

La respuesta del sentido común a estas dos preguntas es negativa. Esta no es la forma en que las pruebas diagnósticas son utilizadas en la práctica clínica y la investigación realizada de esta manera poseerá escasa aplicabilidad clínica.

Con respecto a la primera pregunta, una prueba diagnóstica puede no ser útil y además puede ser confusa cuando se realiza en pacientes que tienen probabilidad previa muy alta o muy baja. Una prueba con 90% de sensibilidad y 90% de especificidad, realizada en un paciente con 90% de probabilidad (previa a la prueba) de tener la enfermedad, contiene un valor predictivo positivo de casi 99% pero un valor predictivo negativo de sólo 50%. En otras palabras, en un grupo de alto riesgo, una prueba positiva «nos dirá lo que ya sabemos» y una prueba negativa tendrá alta probabilidad de estar mal. Los trabajos clínicos deben, por lo tanto, incorporar alguna forma (preferentemente objetiva y reproducible) de identificar pacientes con probabilidades previas adecuadas, quienes obtendrán más beneficios con la prueba diagnóstica.

Con respecto a la segunda pregunta, una aplicación inflexible de los resultados de una prueba diagnóstica podría resultar peligrosa. En la práctica tomamos decisiones para el

tratamiento basadas no sólo en la probabilidad diagnóstica sino en cierto número de otros factores, incluyendo una evaluación del progreso del paciente y la probabilidad de daño entre tratar o no tratar. Si las consecuencias son graves, si la muerte es una posible consecuencia de no tratar, entonces preferiríamos tratar a un paciente con baja probabilidad de padecer la enfermedad. Pero si el tratamiento tiene riesgos significativos o efectos adversos indeseables, podemos decidir no tratar a un paciente que evoluciona en forma favorable, aun cuando pensemos que tiene la enfermedad. Un buen manejo se refiere en definitiva a maximizar los buenos resultados. Obtener precisión diagnóstica es parte del proceso pero no un fin en sí mismo.

El punto de la investigación

La pregunta clínicamente pertinente no es «¿cuántas veces la prueba es correcta?» o ni siquiera «¿qué pasaría si tratáramos al paciente de acuerdo con el resultado de la prueba en todas las oportunidades?» (aunque la respuesta a esta pregunta parece interesante). Lo que necesitamos saber es «¿la información provista por esta prueba ayuda a los médicos a producir mejores resultados?» Esta pregunta sólo puede ser correctamente contestada en trabajos aleatorizados controlados, en los cuales los médicos de los pacientes en el grupo de intervención cuentan con los resultados de la prueba diagnóstica y los médicos del grupo de control, no.

Un trabajo aleatorizado controlado de ecografía en pacientes con sospecha de apendicitis

Desarrollamos un estudio aleatorizado para evaluar el impacto de la GCUS en el tratamiento de pacientes con sospecha de apendicitis. Este trabajo ha sido publicado en el *British Medical Journal* y los detalles pueden encontrarse en esa revista,² pero algunos puntos van a ser resaltados aquí.

Diseño

Los pacientes fueron aleatorizados a un grupo de protocolo diagnóstico (PD) y al grupo control (C). Utilizamos el puntaje de Alvarado -una escala de 10 puntos (ref)- para estratificar pacientes de acuerdo a su probabilidad de apendicitis (el puntaje es, a grandes rasgos, proporcional a la probabilidad). La GCUS fue realizada en todos los pacientes del grupo de protocolo de diagnóstico que tenían un puntaje de Alvarado de 4-8 inclusive, pero era opcional en aquellos con puntaje de Alvarado de 9 o 10, de acuerdo con la preferencia del cirujano. De esta forma permitíamos a los cirujanos evitar pruebas innecesarias en pacientes con probabilidades previas extremas. Por las razones mencionadas antes, los resultados de la prueba diagnóstica no determinaron el tratamiento. La decisión de operar o no fue tomada por el cirujano a cargo, teniendo en cuenta los resultados del test así como el cuadro clínico.

Identificamos 4 resultados clínicos importantes:

- tiempo hasta la intervención quirúrgica (para aquellos a quienes les realizaron una cirugía terapéutica);
- tiempo de internación;
- cirugía no terapéutica (CNT), y
- tratamiento tardío con perforación (TTCP), definido como tiempo hasta la operación mayor de 10 horas en un paciente con evidencia objetiva de perforación.

Consideramos la laparoscopia diagnóstica como una cirugía no terapéutica. Algunos autores aducen que la laparoscopia puede «reducir el número de apendicectomías

N. de R.: Los autores citan referencias bibliográficas que se encuentran a disposición de los lectores que las soliciten expresamente a SIIC, Relaciones Profesionales. Tel: (54 11) 4342-4901; Fax: (54 11) 4331-3305; E-mail: relacion@siicsalud.com

(Viene de página 8)

innecesarias». ⁵ La laparoscopia requiere anestesia general, tiene efectivamente morbilidad asociada y conlleva un pequeño riesgo de muerte.

Mientras que CNT (o su burdo equivalente «apendicectomía negativa») ha sido uno de los puntos de investigación clínica, el tratamiento tardío en asociación con perforación o TTCP no es un resultado generalmente notificado. Los investigadores tienden a citar su tasa de perforación total: pero éste no es un buen indicador de resultado clínico, porque varía ampliamente entre distintos grupos de la población (especialmente con la edad) y en la mayoría de los casos refleja lo que ha ocurrido previamente a la presentación en el servicio de cirugía. Por otro lado, TTCP es probablemente un resultado evitable y la tasa de TTCP refleja con mayor precisión el daño que puede causarse por ser demasiado reticente a intervenir quirúrgicamente (aunque puedan existir razones relacionadas con el sistema que retrasen la cirugía). Es nuestra esperanza que TTCP se transforme en una medición estándar de resultado clínico.

Resultados

Recolectamos 302 pacientes en 12 meses incluyendo adultos y niños. La precisión de la GCUS para el diagnóstico de apendicitis en nuestro estudio fue 93% (sensibilidad 95%, especificidad 89%), lo cual no es solamente un buen resultado sino que es mejor que las cifras publicadas en la mayoría de los estudios. El tratamiento fue instaurado más rápido en los pacientes del grupo de protocolo diagnóstico (PD), con un tiempo hasta la cirugía terapéutica de 7.2 horas comparada con 10 horas en los controles ($p = 0.016$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los grupos en ningún otro resultado primario. La proporción de pacientes con un resultado desfavorable fue casi idéntica: 17/142 en el grupo control (15 CNT, 2 TTCP) y 19/160 en el grupo PD (14 CNT, 5 TTCP).

No hubo diferencias significativas entre los grupos en la duración media de internación (54.5 horas en el grupo control, 53.4 horas en el grupo PD, $p = 0.84$). Las conclusiones fueron las mismas en todos los subgrupos del análisis, incluyendo el análisis por sexo y por edad.

Los pacientes del grupo PD en quienes no se realizó GCUS (porque tenían un puntaje de Alvarado de 9 o 10 y los cirujanos eligieron intervenirlos quirúrgicamente sobre la base de la clínica) no tuvieron probabilidades más bajas de tener un resultado adverso (CNT o TTCP) ni más altas de una cirugía temprana que los pacientes en los que se realizó GCUS. Esto parece confirmar que la GCUS tiene poco que ofrecer al paciente con los signos y síntomas clásicos de apendicitis. El puntaje de Avarado provee una descripción objetiva de este grupo con «altas probabilidades»: son los que tienen puntaje 9 o 10. En realidad, existe alguna evidencia de este estudio, y de un trabajo posterior en nuestra institución, acerca de que aquellos pacientes con puntajes de 10, 9 u 8 deben ser considerados de alto riesgo y que todos los casos de TTCP ocurren en esta franja. Asimismo, nuestro estudio no pudo demostrar ningún beneficio significativo con el uso de GCUS, aun en los casos de puntajes más bajos. Esto parece confuso al principio, especialmente porque todos los 54 pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente luego de una GCUS positiva tuvieron verdaderamente apendicitis. Si no hubo falsos positivos, ¿por qué no existió una reducción importante en la tasa de cirugía no terapéutica como resultado?

N. de R.: Los autores citan referencias bibliográficas que se encuentran a disposición de los lectores que las soliciten expresamente a SIIC, Relaciones Profesionales. Tel: (54 11) 4342-4901; Fax: (54 11) 4331-3305; E-mail: relacion@siicsalud.com

El problema de las pruebas falsas negativas

La pregunta es fácil de responder considerando a los pacientes que tuvieron una GCUS negativa. Una proporción de estos pacientes no va a mejorar en las próximas horas o días. La mayoría no va a tener apendicitis pero algunos sí: sabemos que GCUS produce falsos negativos. Más aún, muchos de esos falsos negativos que se han visto en nuestro estudio y en otros ocurren en pacientes con apendicitis perforadas. ^{2,6} Sin tratamiento, estos pacientes podrían morir. Por lo tanto el cirujano debe operar a los que refieren dolor persistente y dolor a la palpación superficial, independientemente de los resultados del GCUS. No es de extrañar que el cirujano carezca de una manera de distinguir una prueba falsa negativa de una negativa verdadera, y que en el afán de evitar algunas muertes realice un número mayor de CNT.

Debe destacarse que este dilema clínico permanecerá en la medida en que no se encuentre efectivamente una prueba con sensibilidad del 100%. Mientras sigan existiendo falsos negativos y mientras sigamos lidiando con una patología potencialmente fatal, va a haber dudas acerca de si puede confiarse en una prueba diagnóstica negativa. Una vez que esta falta de certeza se incorpora, ya no sería posible obtener el beneficio completo de muchas pruebas negativas verdaderas.

El «problema» de las pruebas verdaderas positivas

Ya ha sido señalado en la discusión general que algunos pacientes pueden ser manejados sin tratamiento, aunque creamos que padecen verdaderamente la enfermedad. Hay cada vez más evidencias, irónicamente de estudios de GCUS, ^{7,8} de que los pacientes se recuperan de la apendicitis. Nuestro estudio sugirió (pero no demostró) que la CGUS lleva a un aumento en el número de cirugías. Puede ser que algunos pacientes que tienen una prueba positiva se beneficien con una cirugía terapéutica, pero no estrictamente necesaria, ya que se recuperarían después de una noche de observación. Cuánta es la morbilidad de dichas cirugías innecesarias, comparadas con futuros ataques recurrentes de apendicitis, es por supuesto un punto difícil de determinar.

Futuro del diagnóstico de apendicitis

No creemos que nuestro estudio vaya a ser la última palabra en GCUS, pero sí creemos que no deben empeñarse esfuerzos en futuros estudios no controlados. Lo mismo se aplicaría a otras modalidades diagnósticas promisorias. La TC se presenta como una opción de alta sensibilidad, ciertamente menor del 100%, cuando todos los trabajos publicados se tienen en cuenta en forma conjunta. ¹ Por otro lado, es de algún modo un estudio invasivo ya que requiere contraste oral y rectal para conseguir las tasas más altas de precisión publicadas. Ningún estudio aleatorizado ha sido publicado todavía aunque hemos recibido algunas comunicaciones contemplando un estudio planeado. La laparoscopia, como ya ha sido mencionado, es aún más invasiva. Se ha realizado un estudio aleatorizado entre laparotomía versus laparoscopia, ⁴ pero no contamos con una comparación entre laparoscopia versus diagnóstico clínico.

Síntesis

Existen razones fundamentales para sospechar de que una prueba más precisa signifique mejor tratamiento. Una prueba diagnóstica merece ser realizada si mejora los resultados clínicos. Como cualquier otra forma de intervención, las pruebas diagnósticas pueden y deben ser evaluadas en trabajos controlados aleatorizados.

Utilidad de los marcadores genéticos para predecir la diabetes tipo 1 en hermanos

Dr. PETRI KULMALA

Columnista Experto de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña:

Médico pediatra, Departamento de Pediatría, Universidad de Oulu, Oulu, Finlandia.

Otro trabajo de su autoría:

Kulmala P, Savola K, Reijonen H y colaboradores del Childhood Diabetes in Finland Study Group. «Genetic markers, humoral autoimmunity, and prediction of type 1 diabetes in siblings of affected children» *Diabetes* 49:48-58, 2000.

Oulu, Finlandia [Especial para SIIC] - Debido a que los genes son características hereditarias estables de un individuo, el estudio genético constituye una excelente posibilidad para identificar a los que tienen riesgo de padecer una enfermedad, aun cuando el proceso patológico todavía no se haya iniciado. Los principales determinantes de la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 se encuentran en la región HLA y casi 90% de los pacientes con diabetes tipo 1 son portadores de alelos HLA-DR y HLA-DQB1 susceptibles. No obstante, estos alelos también son frecuentes en

personas sanas, por lo que su especificidad como marcadores es extremadamente baja y su utilidad para predecir diabetes tipo 1 cuando se utilizan aisladamente es limitada. Por otro lado, la mayoría de los datos recientes se han acumulado a partir de series de pacientes diabéticos y el número de estudios prospectivos es muy escaso. Las características predictivas de los marcadores genéticos no han sido completamente definidas. Son particularmente escasos los datos acumulados acerca de las relaciones entre autoanticuerpos y marcadores genéticos, así como también sobre la utilidad de combinaciones de estos marcadores para predecir el desarrollo de diabetes tipo 1. Además de reunir información acerca de las posibilidades de prevenir la enfermedad, existe una urgente necesidad de definir estrategias predictivas para diferentes poblaciones. Los hermanos de los niños con diabetes tipo 1 constituyen un grupo especial de individuos de alto riesgo y actualmente son incluidos con frecuencia en estudios de seguimiento y pruebas de intervención. Nuestro trabajo reciente¹ fue el primero en evaluar los cuatro autoanticuerpos principales asociados con la enfermedad y sus relaciones con los marcadores genéticos HLA en una gran serie de hermanos basada en la población, no seleccionada. En consecuencia, este estudio, junto con nuestras investigaciones anteriores² permite obtener una perspectiva precisa para definir las estrategias de evaluación del riesgo que se deben utilizar en hermanos de niños con diabetes tipo 1.

La población en estudio estaba constituida por 701 hermanos menores de 20 años del Estudio Nacional de Diabetes en la Infancia (DiMe), de Finlandia.³ En todos estos individuos se realizó la tipificación HLA-A, B, C y DR y en 565 se analizó el genotipo HLA-DQB1. En la muestra de sangre obtenida inicialmente de cada participante se midieron los niveles de anticuerpos contra las células de los islotes (ICA), autoanticuerpos antiinsulina (AAI), anticuerpos contra la proteína IA-2 (IA-2A) y contra la decarboxilasa de ácido glutámico (GADA). La muestra inicial de cada hermano fue obtenida en un momento cercano al diagnóstico del caso índice en la familia, es decir, en el momento que resultara más práctica la evaluación del riesgo de diabetes tipo 1 en los hermanos del paciente afectado. La progresión de la enfermedad fue controlada durante 9 años (rango 9-12) y 33 (4.7%) desarrollaron diabetes clínica durante el seguimiento. Definimos las relaciones entre los autoanticuerpos y los marcadores de riesgo HLA; también evaluamos sus características predictivas.

La presencia de autoanticuerpos estaba estrechamente

relacionada con los marcadores genéticos HLA asociados con alto riesgo de progresión a diabetes tipo 1. Los hermanos con HLA idéntico al del caso índice de diabetes en la familia fueron, con mayor frecuencia, positivos para ICA, AAI, IA-2A, GADA y múltiples anticuerpos (dos o más) que los hermanos con haplotipos de HLA no idénticos. En forma similar, los hermanos portadores de HLA-DR4 o del alelo DQB1*0302, así como también los portadores de HLA-DR3/4 o del genotipo DQB1*02/0302 con mayor frecuencia fueron positivos para estos anticuerpos que los que carecían de estos marcadores HLA de riesgo. Además, los GADA se relacionaron con el alelo HLA-DR3. Los autoanticuerpos fueron menos frecuentes en hermanos portadores de HLA-DR2 o DQB1*0602-3, los alelos presuntamente asociados con protección contra la diabetes tipo 1. Los niveles de anticuerpos no estaban tan obviamente relacionados con los marcadores HLA.

Los autoanticuerpos tuvieron un elevado valor predictivo positivo (VPP) para el desarrollo futuro de diabetes tipo 1. En nuestra serie, el mayor VPP (cercano a 60%) se demostró para los IA-2A y los anticuerpos múltiples. La sensibilidad de los marcadores humorales también fue elevada (hasta 80%). Por el contrario, son escasos los datos acerca de las características predictivas de los marcadores HLA. En esta serie, el análisis de sobrevida demostró que los hermanos con HLA idénticos, los heterocigotas DR3/4 y los portadores del genotipo HLA DQB1*02/0302 tuvieron un riesgo significativamente mayor de contraer enfermedad clínica durante el período de seguimiento de 9 años que los hermanos con haplotipos no idénticos, los que presentaban otros fenotipos DR y los portadores de otros genotipos DQB1, respectivamente. Como marcador genético aislado, el genotipo HLA DQB1*02/0302 tuvo el mayor VPP (22%). La sensibilidad de marcadores genéticos aislados varió entre 30 y 60%. La sensibilidad del mayor riesgo definido de DQB1, es decir, la combinación de los hermanos con riesgo genético alto, moderado y bajo, fue elevada (97%), porque esta medición también identificó a los seis anticuerpos considerados indicadores predictivos negativos de la progresión. No obstante, el VPP y la especificidad de esta combinación fueron bajos, de apenas 9% y 40%, respectivamente. La combinación de identidad de HLA, heterocigosidad de DR3/4 o el genotipo DQB1*02/0302 y autoanticuerpos aumentaron el VPP de todos los marcadores humorales pero al mismo tiempo redujeron considerablemente la sensibilidad. El genotipo DQB1*02/0302 en combinación con IA-2A tuvo el mayor VPP (78%), pero su sensibilidad fue de apenas 23%. El riesgo de progresión a diabetes tipo 1 también se relacionó con el número de anticuerpos. El VPP fue máximo con la presencia de tres anticuerpos (74%) y aumentó aún más al combinar esta medición con la identidad HLA, el fenotipo DR 3/4 o el genotipo DQB1*02/0302 (80%, 100% y 100%, respectivamente). Como se observó con los marcadores de anticuerpos aislados, la combinación redujo simultáneamente la sensibilidad. Ninguna combinación específica de anticuerpos produjo un VPP significativamente diferente.

Observamos que la combinación de autoanticuerpos con los marcadores HLA aumentó en forma sustancial el VPP de todos los autoanticuerpos. Por otro lado, en forma similar al aumento del umbral para la positividad de los anticuerpos, esto también se asoció con una considerable disminución de la sensibilidad y podría perderse un número apreciable de futuros pacientes. Por lo tanto, este abordaje sólo tendrá impacto clínico cuando se evalúe el riesgo de progresión a diabetes tipo 1 a nivel individual o cuando los sujetos de alto

riesgo participan en estudios de intervención. Aunque ningún genotipo específico de riesgo aumentó la sensibilidad de la pesquisa, la combinación de hermanos con mayor riesgo genético definido por el DQB1 reveló una elevada sensibilidad. No obstante, su especificidad fue escasa y su valor predictivo positivo era inferior a 10%. Desde un punto de vista práctico, esta estrategia de detección requeriría la observación de una gran población de hermanos, en la cual sólo unos pocos progresarán a diabetes tipo 1. En consecuencia, la determinación de autoanticuerpos solos es la primera línea de investigación recomendada para los hermanos de niños con diabetes tipo 1, en vez de combinarla con los marcadores genéticos, cuando el objetivo es obtener un método de pesquisa sensible con especificidad óptima. Por otro lado, cuando es necesario identificar a los individuos más susceptibles, por ejemplo, para estudios de intervención, el

análisis adicional de los marcadores HLA constituye una herramienta valiosa para calificar con mayor exactitud el riesgo de desarrollo de la enfermedad entre los hermanos con autoanticuerpos positivos. No obstante, cabe señalar que no sería posible establecer una estrategia razonable de evaluación del riesgo que permita identificar a todos los individuos que progresarán a diabetes tipo 1. Sólo el estudio de autoanticuerpos y marcadores HLA en todos los hermanos y el seguimiento prolongado de los sujetos con resultados negativos para detectar la eventual aparición de autoanticuerpos producirá una sensibilidad cercana al 100%. Esta clase de estrategia sería complicada, reduciría la eficacia económica y la especificidad del programa de detección, a la vez que se obtendrían mediciones predictivas engorrosas.

© Salud(i)Ciencia, 2001.

El óxido nítrico en las enfermedades infecciosas durante el embarazo



Dr. MIKIYA NAKATSUKA
Columnista Experto de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña:
Profesor Adjunto en el Departamento de Obstetricia y Ginecología, Okayama University Medical School, Okayama, Japón.

Otro trabajo de su autoría:
Nakatsuka M, Kamada Y, Habara T y colaboradores. «Elevation of nitrite/nitrate in vaginal secretion precedes premature delivery», *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 182:644-645, 2000.

Okayama, Japón [Especial para SIIC] - El óxido nítrico (ON) es una importante molécula biorregulatoria en los sistemas cardiovascular e inmune, las plaquetas y las neuronas. Durante el embarazo, aumenta la expresión de ON sintetasa (ONS) en varios órganos, y también se detecta la enzima en la placenta.¹ Se ha sugerido que el deterioro de la síntesis de ON y la reacción vascular alterada al ON pueden estar involucradas en la preeclampsia. También hay informes de que la infusión de nitroglicerina, un donante de ON, suprime la hipertensión en las mujeres con preeclampsia y reduce el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical, lo cual indica una mejoría en la circulación fetoplacentaria.² Nosotros hemos informado también que la administración transdérmica prolongada de dinitrato de isosorbide, un donante de ON, es

eficaz en al menos algunas mujeres preeclámpticas para evitar la hipertensión materna, el estrés fetal, el oligohidramnios y la restricción al crecimiento intrauterino, con lo que se prolonga el período gestacional.³

Aunque el ON tiene funciones fisiológicas en el embarazo, puede ser dañino bajo condiciones patológicas. La infección bacteriana de la vagina y el cérvix uterino durante el embarazo produce contracción uterina, fragilidad de las membranas y trabajo de parto pretérmino. Estas enfermedades infecciosas son causa significativa de nacimientos prematuros de niños con bajo peso y, consecuentemente, de morbilidad y mortalidad de los neonatos. En el líquido amniótico de las pacientes con corioamnionitis existen niveles elevados de lipopolisacárido (LPS), una endotoxina de las bacterias gramnegativas que puede inducir varias reacciones citotóxicas.^{4,5} Es sabido que el ON y el superóxido se generan simultáneamente por la estimulación con LPS. La reacción del ON y el superóxido lleva a la formación de peroxinitrito, un poderoso oxidante de vida media relativamente prolongada.⁶

El ON como marcador bioquímico de enfermedades infecciosas durante el embarazo

Los niveles séricos de nitrito y nitrato, es decir los metabolitos estables del ON, varían a lo largo de la gestación.^{1,7} Los niveles de nitrato/nitrito en el suero de las mujeres con embarazo normal se incrementan alrededor de las 30 semanas de gestación.⁷ Hemos hallado que los niveles séricos de nitrato/nitrito se hallan elevados en las mujeres con corioamnionitis.⁷ Jaekle y colaboradores⁸ también han informado que los niveles de nitrato/nitrito en plasma se hallan aumentados en las mujeres con trabajo de parto prematuro o con ruptura prematura de membranas (RPM) en comparación con las mujeres con embarazo normal. Los investigadores postularon que esta elevación de nitrato/nitrito se debe a la síntesis de ON por los macrófagos y leucocitos polimorfonucleares activados por la infección bacteriana.

La infección bacteriana en la vagina y el cérvix uterino durante el embarazo produce RPM y corioamnionitis, las que se asocian estrechamente con el parto prematuro. Las células inflamatorias infiltrantes y las células constitutivas de la vagina y el cérvix también pueden producir una gran cantidad de ON por estimulación con LPS y citoquinas inflamatorias. Hemos hallado que los trofoblastos y las células de Hofbauer pueden contribuir a la elevación de ON en las pacientes con corioamnionitis.⁷

En vista de estos antecedentes, evaluamos la concentración de nitrato/nitrito en secreciones vaginales como un marcador de parto prematuro.⁹ Se recolectaron secreciones vaginales entre las semanas 22 y 32 de gestación mediante el lavado extensivo de la vagina con 5 ml de solución salina estéril. Las participantes fueron divididas en 4 grupos, como se indica en la figura 1. Las semanas de gestación al momento de la toma de muestra eran 29.2 ± 3.9 semanas (media \pm desvío estándar [DE]) en el grupo A, 29.7 ± 3.3 semanas en el grupo B, 27.0 ± 4.2 semanas en el grupo C y 27.1 ± 3.9 en el grupo D. Las semanas de gestación al momento del parto fueron 39.4 ± 1.1 , 38.7 ± 1.1 , 33.6 ± 2.9 y 28.2 ± 3.3 , respectivamente.

No hubo diferencia significativa en la concentración de nitrato/nitrito entre las mujeres que tuvieron parto a término (grupos A y B) independientemente de que existiera trabajo de parto pretérmino al momento de tomar la muestra. Sin embargo, los niveles de nitrato/nitrito en las pacientes con trabajo de parto pretérmino y posterior parto prematuro (grupo C) fueron significativamente mayores que los hallados en pacientes que parieron a término (grupos A y B). También fueron significativamente mayores en las pacientes con RPM y

parto pretérmino seguida de parto prematuro (grupo D) que en las que parieron a término. Estos resultados sugieren que la elevación de nitrato/nitrito en secreciones vaginales se acompaña de RPM y precede al parto prematuro. En cambio, no hubo diferencia significativa entre los grupos en la frecuencia de cultivos positivos de secreción vaginal al momento de la toma de muestra.

El recuento leucocitario y los niveles de proteína C reactiva en sangre periférica de las mujeres con RPM y parto pretérmino eran significativamente mayores que los hallados en las pacientes con parto a término (figuras 2 y 3). En las mujeres del grupo C, sin embargo, estos parámetros no precedieron el parto prematuro.

La concentración de nitrato/nitrito en las muestras fue determinada por tratamiento con nitrato reductasa seguida de reacción de Griess en microplacas de 96 pocillos.⁷ La medición de nitrato/nitrito sólo requiere mezclar los reactivos, demanda menos de 30 minutos y cuesta menos de 1 dólar por ensayo. Sin embargo, requiere de lector de microplacas y de una técnica de laboratorio. Un ensayo semicuantitativo simple para ser realizado al lado de la cama de la paciente podría resultar útil.

Posibles papeles del ON en el daño placentario y la maduración cervical

Se ha informado que la placenta humana contiene ONS endotelial,¹⁰⁻¹⁴ y nosotros hemos detectado inmunoreactividad para esta enzima en sinciotrofoblastos de la placenta de mujeres con embarazo normal.⁷ En condiciones fisiológicas, el ON derivado de los trofoblastos puede prevenir la adhesión de plaquetas y leucocitos a la superficie del sinciotrofoblasto en el espacio intervilloso, y de esta manera mantener la microcirculación. También puede afectar al metabolismo del ácido araquidónico¹⁵ y a los citocromos P450,¹⁶ y regular las funciones placentarias.

No se observa diferencia significativa de inmunoreactividad para ONS endotelial entre la placenta de un embarazo normal y la de la corioamnionitis, pero en este último caso existe un aumento de la inmunoreactividad para la ONS inducible. La existencia de ONS inducible en la placenta humana ha sido informada con anterioridad.^{14,17,18} Los niveles de esta enzima en el homogenato de placenta de pacientes con corioamnionitis son unas 3.2 veces superiores a los hallados en placentas de embarazos normales.⁷ La ONS inducible fue localizada en los sinciotrofoblastos y las células de Hofbauer en la placenta de mujeres con corioamnionitis o abrupción placentaria, pero los niveles fueron bajos en la placenta normal.⁷ El LPS bacteriano, la interleuquina-1 β y el factor γ de necrosis tumoral, que están elevados en el líquido amniótico de las pacientes con corioamnionitis,¹⁹ estimulan la formación de ON en varios tipos celulares.²⁰ La sobreproducción de ON o peroxinitrito puede producir daño placentario, ruptura de membranas y maduración cervical. El peroxinitrito causa modificación proteica, peroxidación lipídica y daño al ADN.⁶ Una de las características del daño celular por ON o peroxinitrito es la apoptosis.⁷ Hemos hallado que la sobreproducción de ON y peroxinitrito y el aumento de apoptosis en la placenta son habituales tanto en la corioamnionitis como en la abrupción placentaria.⁷ Aunque el disparador inicial de esta muerte celular puede ser multifactorial, parece existir una cascada común de muerte celular y daño tisular en ambas patologías.

Se ha demostrado que el ON está involucrado en la activación de las MPM, las cuales degradan proteínas de la matriz extracelular, en varios tipos celulares tales como condrocitos humanos,²¹ células mesangiales de rata,²² neutrófilos humanos²³ y plaquetas humanas.²⁴ Hemos demostrado que el ON está involucrado en la activación de las MPM y la inducción de la apoptosis en trofoblastos tratados con LPS.²⁵ Dado que

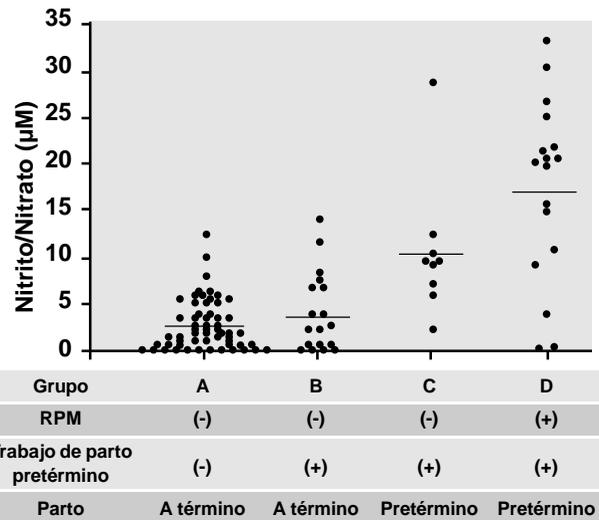


Figura 1. Concentración de nitrato/nitrito en secreción vaginal de mujeres embarazadas con complicaciones pretérmino o sin ellas. Las barras representan el valor medio. Significación estadística: grupo A vs. C, $p < 0.0005$; grupo A vs. D, $p < 0.0001$; grupo B vs. C, $p < 0.003$; grupo B vs. D, $p < 0.0001$.

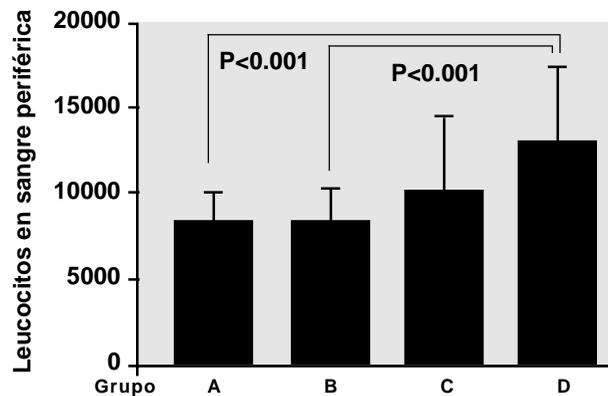


Figura 2. Leucocitos en sangre periférica de mujeres embarazadas con complicaciones pretérmino o sin ellas. Los valores se expresan como media \pm desvío estándar.

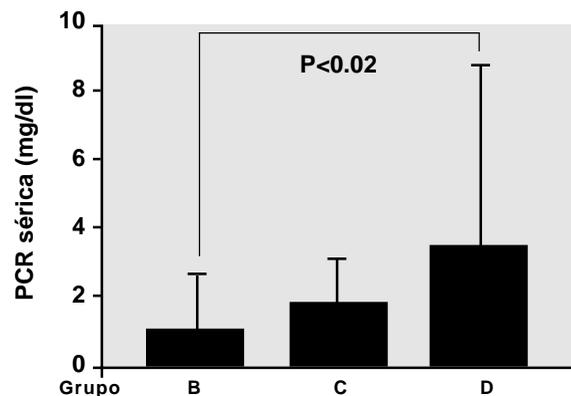


Figura 3. Proteína C reactiva en suero de mujeres embarazadas con complicaciones pretérmino o sin ellas. Los valores se expresan como media \pm desvío estándar.

la administración vaginal de un donante de ON induce maduración cervical,²⁶ la sobreproducción de ON podría estar involucrada en el mecanismo patológico del parto prematuro, presumiblemente por inducción de las MPM y la apoptosis en el cérvix uterino. La sobreproducción de ON podría no sólo ser un marcador predictivo sino también estar involucrada en

la maduración cervical, la fragilidad de las membranas y el consiguiente parto prematuro.

Aunque los antibióticos se utilizan clínicamente en la actualidad para tratar a los pacientes con corioamnionitis, no siempre son eficaces una vez que el LPS es liberado desde la pared de las bacterias. Aun luego de la eliminación de la bacteria pueden producirse cambios tisulares tales como ruptura de las membranas amnióticas, daño placentario y

maduración cervical. El lavado y desinfección de la vagina de pacientes con infección local podría ser eficaz para reducir la cantidad de LPS y de citoquinas inflamatorias y prevenir el parto prematuro. Más aún, los inhibidores de las ON sintetasas o los inhibidores de la proteasa podrían constituir agentes terapéuticos novedosos para estas enfermedades.

© Salud(i)Ciencia, 2001.

Infarto cerebral silente en adultos normales

Dr. WON RO LEE

Columnista Experto de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica.

Función que desempeña:

Departamento de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad de Sungkyunkwan, Seúl, Corea.

Otro trabajo de su autoría:

Lee WR y colaboradores. «Prevalence and risk factors of silent cerebral infarction in apparently normal adults», *Hypertension* 36:73-77, 2000.

Seúl, Corea [Especial para SIIC]

- El infarto cerebral silente (ICS) se define como una lesión cerebral producida por una oclusión vascular hallada de manera fortuita en la resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía computada (TC) o autopsia, en personas sanas. Se considera una lesión precursora del accidente cerebrovascular (ACV) sintomático y daño cerebral progresivo que puede asociarse a demencia vascular.

La prevalencia publicada del ICS varía entre 10 a 38%. A partir de

esta variación en los sujetos estudiados, se llegaron a diferentes conclusiones en relación con la prevalencia y factores de riesgo de ICS. Es por ello que intentamos llevar a cabo un estudio más exhaustivo acerca del ICS, en una población numerosa de adultos, aparentemente sanos, de todas las edades.

Se estudiaron 994 adultos sanos de nacionalidad coreana sin signos ni síntomas de enfermedad neurológica y que realizaron RNM de cerebro como parte de su control clínico de rutina. La edad de los pacientes estaba comprendida entre 20 y 78 años, con una edad media de 49.1 años; 830 eran hombres y 164 mujeres. Las lesiones de ICS se definieron como áreas de alta densidad identificadas en T2 coincidentes con áreas de baja intensidad en T1. Las lesiones de ICS se encontraron en 58 (5.84%) y la prevalencia de ICS estandarizada por edad fue ajustada a la población de Corea en 5.1%. La prevalencia estandarizada por edad ajustada a la población de Corea fue 4.97% en hombres (IC 95%, 3.23-6.80) y 4.03% en mujeres (IC 95%, 0.96-7.10). Y la prevalencia según la edad fue: 1.7% (en el grupo de 40-49 años), 9.2% (50 a 59), 19.8% (60 a 69) y 43.8% (70 a 79), lo cual muestra un importante incremento en la prevalencia a medida que aumenta la edad. Ninguno de los adultos menores de 40 años presentó lesiones de ICS. La gran mayoría (99) de las 121 lesiones fueron de menos de 1 cm de diámetro. La localización fue la siguiente: 46 en los ganglios basales, 31 en la sustancia blanca periventricular, 18 en la corteza cerebral, 15 en el tálamo, 11 en la región pontina y 5 en el cerebelo. En el análisis univariado de factores de riesgo, se observó historia de hipertensión arterial (HTA) en el 47.9% de los pacientes con ICS vs. 9.9% del grupo sin ICS, lo cual representa una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$; OR 6.86; IC 95%, 3.87-12.16).

Por otra parte, se encontró un número mayor de personas con tensión arterial sistólica por encima de 140 y una diastólica por encima de 90 en el grupo con ICS (63.8% vs. 27.1%, $p < 0.01$), independientemente de la historia de HTA. La his-

toria de enfermedad coronaria también representó un factor de riesgo en el análisis univariado para ICS (7.1% vs. 1.8%; OR 4.31; IC 95%, 1.39-13.36) No se hallaron diferencias significativas entre el grupo con ICS y el grupo de pacientes sanos cuando se analizaron los siguientes factores: tabaco, DBT mellitus o historia familiar de enfermedad cardiovascular. El consumo de alcohol fue significativamente menor en el grupo con ICS (54.0% vs. 74.2%, $p < 0.01$). Se realizaron análisis posteriores en relación a estos datos.

En el grupo con ICS, las proporciones de personas que no consumían alcohol, consumidores leves y consumidores frecuentes fueron de 46%, 22% y 32% respectivamente, mientras que en el grupo sin lesiones cerebrales las proporciones fueron las siguientes: 25.7%, 52.1%, y 22.2%. Dentro del grupo con ICS, se encontraron menos consumidores leves y mayor cantidad de no consumidores de alcohol ($p < 0.01$) Estas cifras fueron evaluadas posteriormente en relación con la edad. Entre los menores de 50 años, la proporción de no consumidores, consumidores leves y consumidores frecuentes fue de 33.3%, 11.1% y 55.6% en el grupo con ICS mientras que en el grupo sin lesiones en la RMN fue de 19.4%, 5.5% y 22.1%, lo que señala un exceso significativo de bebedores leves en el grupo sin lesiones comparado con el grupo con ICS ($p < 0.01$). Sin embargo, para los mayores de 50 años las proporciones fueron de 48.8%, 24.4% y 26.8% en el grupo con ICS y 38.4%, 39.5% y 22.1% en el grupo sin lesiones; las diferencias en la frecuencia de consumo entre ambos grupos no fueron significativas. Las evidencias de cardiomegalia en la radiografía de tórax fueron observadas en el 6.8% del grupo con ICS y en el 1.7% del grupo sin lesiones, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$; OR 1.03; IC 95%, 1.01-1.05).

Los niveles de glucosa plasmática en ayunas y de hemoglobina A1c alcanzaron valores significativamente mayores en el grupo con ICS (104.3 ± 34.2 vs. 91.9 ± 26.7 y 6.0 ± 1.2 vs. 5.6 ± 0.8 , respectivamente, $p < 0.05$ para ambos valores). Ningún otro valor de laboratorio demostró alguna diferencia significativa entre ambos grupos.

En el análisis multivariado de factores de riesgo independientes de ICS, la edad y la historia de HTA mostraron una asociación significativa con ICS ($p < 0.01$ en todos). La historia de consumo leve de alcohol se relacionó con bajo riesgo para ICS en forma independiente ($p < 0.01$). Este análisis fue realizado nuevamente luego de dividir ambos grupos de acuerdo con la edad. En el grupo relativamente más joven (menores de 50 años), la historia de HTA fue el único factor de riesgo independiente y, por su parte, el consumo de alcohol fue un factor protector independiente ($p < 0.01$ en ambos). Sin embargo, en los pacientes de 50 años o mayores, la edad y la HTA fueron factores de riesgo independientes significativos para ICS ($p < 0.01$) pero no hubo relación entre el consumo de alcohol y lesiones de ICS.

Como se mostró en nuestro estudio, las lesiones clínicamente silentes del ICS pueden estar relacionadas con la localización. Estas lesiones se encuentran con mayor frecuencia en los ganglios basales y la sustancia blanca periventricular, que son áreas que no comprenden funciones motoras sino que están

N. de R.: Los autores citan referencias bibliográficas que se encuentran a disposición de los lectores que las soliciten expresamente a SIIC, Relaciones Profesionales. Tel: (54 11) 4342-4901; Fax: (54 11) 4331-3305; E-mail: relacion@siicsalud.com

relacionadas con la coordinación y pasaje de señales entre diferentes regiones del sistema nervioso. Sin embargo, la razón de la presencia de lesiones corticales o de lesiones grandes, de más de 3 a 4 cm de diámetro, que no presentan déficit neurológicos todavía no está dilucidada. En la mayoría de los estudios con pacientes sanos se observó que la edad y la historia de HTA eran factores de riesgo, y esta asociación también fue avalada por nuestro trabajo.

Por otro lado, la historia de enfermedad coronaria, cardiomegalia en la radiografía de tórax, niveles elevados de glucemia y de hemoglobina A1c pueden despertar cierto interés ya que fueron identificados como factores de riesgo en el análisis univariado. El consumo leve de alcohol (1-2 veces por semana) representó un factor independiente protector de ICS tanto en el análisis univariado como multivariado, mientras que la abstinencia y el consumo frecuente de alcohol no se asociaron a riesgo de ICS. La explicación de este hallazgo no es clara. Sin embargo puede correlacionarse con una larga lista de estudios previos en la incidencia de ACV y mortalidad cardíaca asociada con la bebida. Se observó un menor riesgo de ACV en bebedores moderados comparados con no consumidores o con consumidores frecuentes. Además, existe una curva en forma de U en la mortalidad de la enfermedad coronaria asociada con el consumo de alcohol. Estudios observacionales a gran escala también demostraron una menor incidencia de enfermedad coronaria y cardiovascular y mortalidad total en consumidores moderados de alcohol entre personas hipertensas y población general. Esto fue parcialmente

interpretado por el hecho de que el consumo leve o moderado de alcohol aumenta los niveles plasmáticos de colesterol HDL, especialmente de las subfracciones HDL-2 y HDL-3. Sin embargo en el presente estudio no hubo correlación significativa entre el consumo de alcohol y los niveles sanguíneos de colesterol HDL. Existe la posibilidad que el alcohol pueda ejercer su influencia a través del sistema de coagulación, pero no hay correlación significativa entre el nivel de fibrinógeno sanguíneo y la frecuencia de consumo de alcohol en este estudio. Por otra parte, el efecto protector del consumo leve de alcohol no se presentó en los mayores de 50 años, lo cual sugiere que el aumento de riesgo de ICS con la edad sobrepasa el efecto del consumo de alcohol en el riesgo de ICS.

Posteriormente realizamos un seguimiento clínico de 49 personas entre los que presentaron evidencia de ICS en la RNM, y un grupo control con factores de riesgo similares pero sin evidencia de ICS. El seguimiento tuvo una duración media de 4 años aproximadamente y encontramos que en el grupo con ICS hubo 3 muertes y 6 eventos cardiovasculares mayores (ACV o demencia, o desarrollo de enfermedad coronaria), mientras que en el grupo control no hubo muertes y sólo 2 eventos cardiovasculares mayores. Estos datos del seguimiento no mostraron diferencia en el análisis estadístico, pero concluimos que una población mayor (para los pacientes con ICS (+)) sería apropiada para un estudio de seguimiento. El análisis de la sobrevida está pendiente y podría revelar más datos con potencial relevancia clínica.

© Salud(i)Ciencia, 2001.

Síndromes hiperinmunes y regulación anormal de la apoptosis



Dr. CLAUDIO PIGNATA *
Columnista Experto de la
Sociedad Iberoamericana de
Información Científica.

Función que desempeña:
Profesor adjunto de Inmunología
Pediátrica - Departamento
de Pediatría, Unidad
de Inmunología, Università
degli Studi di Napoli
«Federico II», Nápoles, Italia.

Otro trabajo de su autoría:
Pignata C, Alessio M,
Ramenghi U y colaboradores.
«Clustering of distinct
autoimmune diseases associated
with functional abnormalities
of cell T survival in children»,
Clinical and Experimental Immunology
121:53-58, 2000

* En colaboración con el
Profesor Umberto Dianzani.

**Nápoles, Italia [Especial para
SIIC]** - Unos pocos pacientes
afectados por enfermedades
autoinmunes presentan un
síndrome hiperinmune
polirreactivo, caracterizado por la
manifestación diferentes enfermedades
basadas en un mismo
mecanismo autorreactivo.¹ La
participación del sistema
inmunológico en la patogenia de
enfermedades autoinmunes
individuales es una característica
bien conocida. La relación con
ciertos haplotipos HLA explica la
predisposición a sufrir una
enfermedad autoinmune individual;²⁻⁴ no obstante, no se ha
identificado el mecanismo íntimo
que conduce en raros casos al
desarrollo de hiperinmunidad
polirreactiva. El primer ejemplo de
estas afecciones hiperreactivas es
el síndrome linfoproliferativo
autoinmune (SLPA), caracterizado
por autoinmunidad hematológica
y linfadenopatías no malignas, con
expansión de células T doblemente
negativas (DN) TCR α/β CD4-

influencia supresiva sobre la respuesta inmunológica
limitando la expansión clonal y participando en la selección
negativa intratímica del repertorio de receptores de la célula
T (TCR).¹⁰⁻¹² Fas es una molécula transmembrana perteneciente a la superfamilia del receptor TNF e interactúa con FasL, una molécula transmembrana tipo II. La unión a Fas induce la muerte celular programada en varias líneas de células linfoides y linfocitos T periféricos activados desde hace largo tiempo,¹³ mediante la activación de una vía de señalización de muerte que incluye a varias proteasas de cisteína conocidas como caspasas.^{14,15} También se activa una ceramida productora de esfingomielinasa, que induce alteraciones mitocondriales probablemente mediadas por el gangliósido GD3,¹⁶ aunque su participación en la señalización de Fas aún es incierta.^{17,18}

La deficiencia funcional de Fas también fue informada en niños con manifestaciones clínicas similares al SLPA, pero sin expansión de las células T DN ni mutaciones de Fas, indicando que la alteración de otras moléculas en la vía de señalización de Fas produce un síndrome semejante al SLPA.¹⁹ Esta posibilidad fue confirmada recientemente en dos pacientes con manifestaciones clínicas semejantes a las de aquel síndrome, en quienes se demostraron mutaciones de la caspasa 10.²⁰

Evaluamos la muerte celular de linfocitos T inducida por Fas y ceramida en tres niños con diferentes enfermedades autoinmunes simultáneas para determinar si alguna alteración en el sistema de inactivación de estas células podría intervenir en la patogenia de la autoinmunidad polirreactiva intensa. Se seleccionaron dos pacientes con DMT1 por su asociación con trastornos autoinmunes severos que afectan a otros órganos. La paciente 1 tenía, además, enfermedad celíaca, enfermedad tiroidea autoinmune y artritis reumatoidea juvenil (ARJ) asociadas con DMT1. Presentaba

CD8.⁵⁻⁹ Este trastorno es congénito y se debe a mutaciones con pérdida de la función de los genes de Fas o de su ligando (FasL).

La muerte celular programada o apoptosis es un mecanismo biológico finamente regulado, que ejerce una

anticuerpos antitiroideos circulantes. En el paciente 2 se diagnosticó DMT1 y esclerodermia localizada. Se identificaron anticuerpos antinucleares séricos. No se observaron otros signos de compromiso linforreticular. Una hermana de este niño desarrolló DMT1 pero no esclerodermia y no se detectaron autoanticuerpos antinucleares séricos. Sus padres no eran cosanguíneos. En la familia materna, dos personas sufrían AR y uveítis y tiroiditis autoinmune, respectivamente. El paciente 3 padecía enfermedad celíaca, vasculitis, episodios recurrentes de fiebre con artritis e iridoclititis. Los tres presentaban hipergammaglobulinemia y en ninguno se detectó trombocitopenia o anemia hemolítica.

Las moléculas de la superficie fueron evaluadas por inmunofluorescencia directa y análisis citofluorométricos. La muerte celular inducida por Fas o ceramida C2 fue estudiada, de acuerdo con lo informado anteriormente,¹⁹ en células T obtenidas mediante la activación de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) con fitohemaglutinina (PHA) en los días 0 y 15 y cultivadas en RPMI 1640 + FCS al 10% + interleuquina-2 recombinante (5 U/ml). La función de Fas se evaluó 6 días después de la segunda estimulación (21 días de cultivo) utilizando un anticuerpo monoclonal (MAb) anti-Fas (isotipo IgM). La supervivencia celular se examinó después de 18 horas contando las células vivas en cada placa mediante la prueba de exclusión de azul tripano y las apoptóticas, mediante la tinción con anexina V.

Debido a que la expansión de las células T DN es una característica de los ratones *lpr/lpr* y de los pacientes con SLPA, evaluamos estas células en los pacientes. Sólo uno presentaba un ligero aumento (5%), mientras que el otro tenía valores comparables con los controles sanos (< 1%). La evaluación funcional de la supervivencia celular se realizó analizando la muerte de células T inducida por Fas y ceramida. En todos los pacientes polirreactivos se observó una disminución de la respuesta de muerte celular ante el MAb anti-Fas, ceramida o ambos. No obstante, la naturaleza de la alteración fue diferente. En un paciente, ambos estímulos no indujeron en forma adecuada la muerte celular. En el otro, la inducción mediante el MAb anti-Fas estaba disminuida, mientras que la producida con ceramida fue normal. La muerte celular inducida por el MAb anti-Fas en el último paciente fue normal, pero la inducida por ceramida estaba disminuida. Los estudios moleculares del gen Fas revelaron que dos pacientes también tenían una transcripción más larga, con 152 bp, que conservaba el intrón 5, junto con el ADNc de tamaño normal. Esta transcripción anormal también era expresada por la madre y un hermano de un paciente. Por el contrario, el producto aberrante no pudo ser amplificado en controles normales. Es importante mencionar que la traducción del producto aberrante generaría una proteína que carece de la región transmembrana y que correspondería a una forma soluble de Fas.

Debido a que dos de estos sujetos tenían DMT1, investigamos la función de Fas en las células T de 13 enfermos que sólo padecían DMT1 y de 19 con esta enfermedad y otras afecciones autoinmunes (DMT1 polirreactiva). Además, se estudiaron 19 sujetos con tiroiditis sola, debido a que la mayoría de los que presentaban DMT1 polirreactiva también sufrían tiroiditis. La frecuencia de la resistencia a la muerte celular inducida por Fas fue significativamente mayor en pacientes con DMT1 polirreactiva (73%) que en aquellos con DMT1 sola (23%), con tiroiditis sola (16%) o en controles normales (3%). Los niveles de Fas siempre se expresaron en

valores normales y no se detectaron mutaciones en cuatro pacientes Fas-resistentes. La muerte celular inducida por ceramida en general fue normal. Varios familiares de dos pacientes Fas-resistentes también lo eran, sugiriendo que el defecto tiene un componente genético. Además, la fusión somática de células T de los sujetos Fas-resistentes y una línea celular continua Fas-sensible generó células híbridas Fas-resistentes, sugiriendo que la resistencia se debe a moléculas que ejercen un efecto dominante negativo sobre la función de Fas.

El SLPA y la autoinmunidad polirreactiva serían modelos de patrones genéticos con fuerte tendencia a provocar autoinmunidad. Además, se caracterizan por perfiles autoinmunes heterogéneos, con el desarrollo de varias formas de autoinmunidad específica para cada órgano y de autoinmunidad sistémica. Una tercera manifestación con estas características es el síndrome autoinmune múltiple (SAM), que define a pacientes autoinmunes pertenecientes a familias con más de un caso de enfermedad autoinmune en familiares de primer o segundo grados. El análisis de la función de Fas en estos sujetos reveló una elevada frecuencia (alrededor de 50%) de resistencia a Fas.

Conclusiones

Nuestros pacientes presentaron varias características similares al SLPA, aun cuando podrían intervenir diversos mecanismos patogénicos. Esta diversidad de alteraciones en los mecanismos reguladores de la supervivencia celular refleja la heterogeneidad de los mecanismos patogénicos responsables del SLPA. Una clasificación reciente designó como enfermedad tipo Ia y tipo Ib a la que se presenta con mutaciones de Fas y FasL, respectivamente; y como SLPA tipo II, a la variedad que carece de mutaciones de estos genes.²² Se describió disminución de la función de Fas en el SLPA tipo Ia con mutaciones del gen correspondiente y en el SLPA tipo II sin estas mutaciones.

Por lo tanto, en los pacientes descritos en este trabajo, la enfermedad manifiesta y la disminución de la función de la vía de muerte celular activada por ceramida (en 2 de ellos) podrían explicarse por la interferencia de otros genes que ejercerían su función después del paso correspondiente a Fas. También cabe mencionar que otras moléculas, como TNF, TRAIL y los sistemas de granzimas, participan en el programa de la muerte celular y utilizan vías apoptóticas que se superponen parcialmente con la de Fas.^{23,24}

En lo que respecta a la transcripción aberrante observada en dos pacientes, que conserva el intrón 5, codificaría una proteína trunca que carece de las regiones transmembrana e intracelular. Por el momento no es posible interpretar en forma concluyente este hallazgo, debido a que la misma alteración estaba presente en la madre y un hermano sanos del paciente. No obstante, la falta de concordancia entre la forma aberrante y el estado patológico es similar a la observada en pacientes con SLPA de tipo I, cuyos progenitores portadores de la mutación Fas suelen ser sanos, sugiriendo que la expresión completa de la función en cierta forma es redundante. Podría tratarse de una variante fisiológica o intervenir en la patogenia del síndrome. La producción de la forma putativa soluble de Fas podría inhibir su función *in vivo* y sería un cofactor para el desarrollo de enfermedad autoinmune polirreactiva cuando se asocia con otros factores genéticos o ambientales.

En síntesis, opinamos que los síndromes autoinmunes polirreactivos son diferentes de las enfermedades autoinmunes individuales y que podrían estar asociados con diversas alteraciones del sistema de inactivación de la respuesta inmune. Modificaciones similares podrían producirse en el SLPA y el SAM.

© Salud(i)Ciencia, 2001.

Vacío de la fosa ilíaca izquierda y su significación diagnóstica en el vólvulo sigmoide



Dr V. RAVEENTHIRAN
Columnista Experto de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica.

Función que desempeña:
Cirujano Pediátrico en el Servicio de Cirugía Pediátrica, Escuela de Medicina Rajah Muthiah, Universidad Annamalai, Chidambaram, India.

Otro trabajo de su autoría:
«Emptiness of the left iliac fossa: a new clinical sign of sigmoid volvulus», *Postgraduate Medical Journal* 76:638-641, 2000.

Madipakkam, India [Especial para SIIC] - La sensación de vacío de la fosa ilíaca derecha es bien conocida como signo de intususcepción o *signe de Dance*, denominado así en homenaje a su descubridor, el médico francés Jean Dance (1797-1832).¹ La significación diagnóstica del signo análogo en el lado izquierdo no había sido descrita hasta que, en años recientes, se informó sobre una asociación entre el signo y el vólvulo sigmoide.² En el presente artículo se presenta la sinopsis actualizada del trabajo original.²

Dificultades diagnósticas del vólvulo sigmoide

El vólvulo del colon sigmoide es una emergencia quirúrgica en la que la víscera hueca se torsiona sobre sí misma y produce obstrucción intestinal y riesgo vascular.³ Aproximadamente el

30% de las obstrucciones intestinales, en Pakistán, se debe a vólvulo sigmoide; el porcentaje alcanza al 25% en Brasil, 20% en India, 17% en Polonia y 16% en Rusia.^{3,4} Los síntomas cardinales de esta patología son constipación, dolor abdominal tipo cólico con distensión, náuseas y vómitos; el desarrollo de gangrena puede agregar fiebre, hipersensibilidad y shock. Es más común en pacientes de mediana edad y ancianos.⁵ El signo de granos de café en las radiografías abdominales simples y la apariencia de pico de ave en el enema con bario son característicos del vólvulo sigmoide.⁶ Sin embargo, los errores son comunes en cada una de estas investigaciones y su precisión diagnóstica raramente excede el 60%.² En mi experiencia personal (observación sin publicar) cerca del 15% de los pacientes con vólvulos son operados sin un diagnóstico definitivo o con un diagnóstico prequirúrgico erróneo. Tal incertidumbre conducirá a intervenciones inapropiadas y a mayor morbilidad.² El nuevo signo aquí descrito puede ser útil en este subgrupo de pacientes, y en otros será un auxiliar diagnóstico valioso.

El signo

El signo puede ser detectado mediante inspección y palpación. El paciente es examinado en posición supina con las piernas estiradas y el cirujano se ubica al pie de la cama para inspeccionar el abdomen. Esta posición permite la inspección de ambas fosas ilíacas y también es la posición más cómoda para un enfermo agudo. La iluminación debe ser de preferencia indirecta debido a que el reflejo producido por la iluminación directa puede enmascarar la sutil asimetría del abdomen. La iluminación deseada se logra ubicando la camilla cerca de la ventana. El vacío de la fosa ilíaca izquierda con plenitud relativa del lado contralateral es un signo seguro de vólvulo sigmoide. Si esta asimetría no puede ser detectada mediante la inspección, el cirujano puede proceder a la palpación. El principio fundamental para producir el signo es la compresión de ambas fosas ilíacas. Las manos sensibles apreciarán la sensación de vacío o flexibilidad en la fosa ilíaca izquierda en contraste con la resistencia o plenitud del lado derecho.

De los 24 pacientes en quienes se registró el signo,² sólo en 3 fue evidente por inspección; en otros se reconoció sólo a la palpación. Esta disparidad se debe probablemente a la dificultad para lograr la iluminación y posición adecuadas en situaciones de emergencia.

Mecanismo patogénico del signo

Se desconoce el mecanismo exacto del signo. Las siguientes son explicaciones hipotéticas que deben ser confirmadas por nuevos estudios.

Hipótesis 1. Normalmente las heces en el colon sigmoide ocupan el cuadrante inferior izquierdo mientras que el ciego y el intestino delgado yacen en la fosa ilíaca derecha. Por lo tanto, la mitad inferior del abdomen es simétrica en las personas sanas (figura 1).

La patología básica del vólvulo sigmoide se debe al mesosigmoide largo, abundante y de base estrecha.⁷ Esta abundancia del mesenterio no sólo permite la torsión del sigmoide en dirección contraria a las agujas del reloj, sino también la migración del colon torsionado hacia el lado derecho (figura 2). Durante su migración hacia el lado derecho, el colon sigmoide arrastra a las asas del intestino delgado (figura 3) y evita que se introduzca en el lado izquierdo libre. Esta explicación hipotética se basa en observaciones intraquirúrgicas de varios casos.

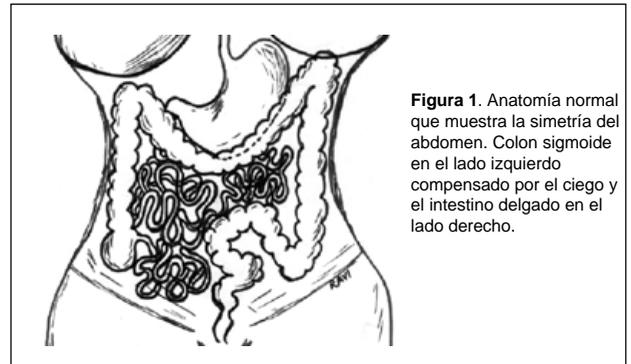


Figura 1. Anatomía normal que muestra la simetría del abdomen. Colon sigmoide en el lado izquierdo compensado por el ciego y el intestino delgado en el lado derecho.

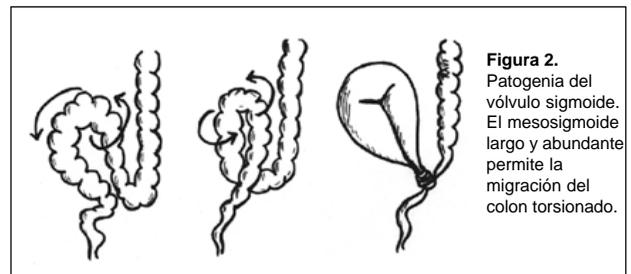


Figura 2. Patogenia del vólvulo sigmoide. El mesosigmoide largo y abundante permite la migración del colon torsionado.

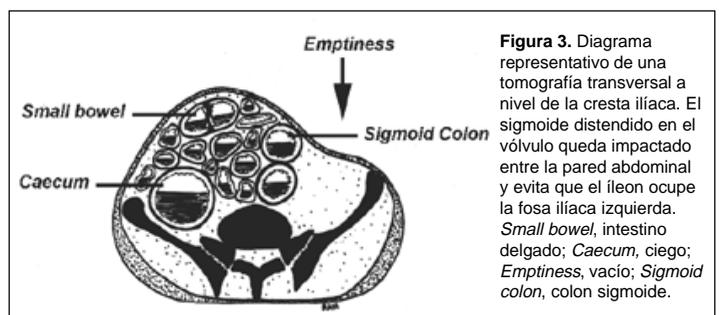


Figura 3. Diagrama representativo de una tomografía transversal a nivel de la cresta ilíaca. El sigmoide distendido en el vólvulo queda impactado entre la pared abdominal y evita que el íleon ocupe la fosa ilíaca izquierda. *Small bowel*, intestino delgado; *Caecum*, ciego; *Emptiness*, vacío; *Sigmoid colon*, colon sigmoide.

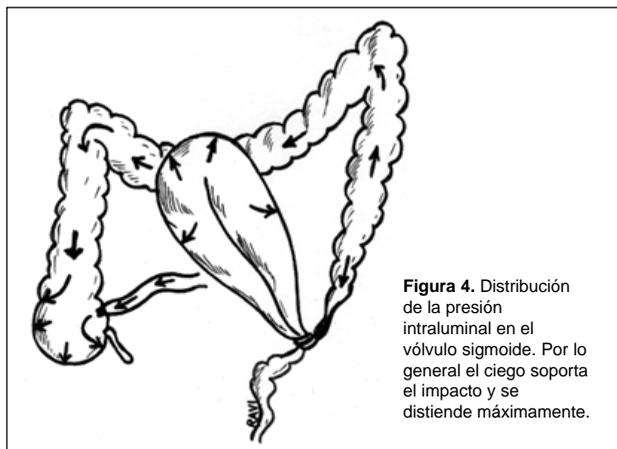


Figura 4. Distribución de la presión intraluminal en el vólvulo sigmoide. Por lo general el ciego soporta el impacto y se distiende máximamente.

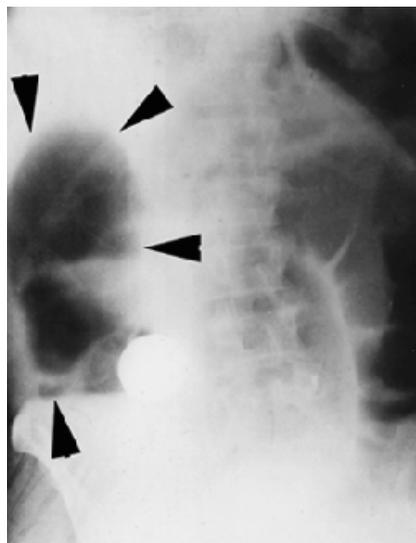


Figura 5. Radiografía abdominal en el vólvulo sigmoide. Ciego vastamente distendido (flechas) en el lado derecho exagera el vacío de la fosa iliaca izquierda.

Hipótesis 2. La válvula íleocecal es continente en el 30% de la población.⁸ En estos pacientes el colon proximal se distiende progresivamente cuando el colon distal es obstruido por el vólvulo sigmoide. Como la válvula íleocecal competente evita la regurgitación del contenido colónico hacia el íleon, la presión intraluminal aumenta en el colon debido a la acumulación progresiva de gas y de contenido ileal (figura 4). Cuando la presión intracolónica es muy elevada,⁸ el aumento de volumen previsto por la ley de Boyle de distribución de los gases se registra en la parte más fina del colon, es decir en el ciego, y éste distiende máximamente. La distensión cecal en el vólvulo sigmoide produce una plenitud relativa en la fosa iliaca derecha que exagera el vacío en el lado izquierdo. Esta hipótesis está sustentada por distensión cecal importante vista en varias radiografías (figura 5). Además, la detección del signo en 24 de 86 pacientes con vólvulo (28%) coincide con la incidencia del 30% de válvula íleocecal competente.

Resultados falsos positivos

La plenitud de la fosa iliaca derecha puede producir vacío ilusorio en el lado izquierdo y esto no debería ser considerado como un signo positivo. Por ejemplo, los tumores cecales pueden producir plenitud del lado derecho pero no vacío verdadero en el cuadrante inferior izquierdo. Es teóricamente posible que la obstrucción adhesiva produzca un signo falso positivo; sin embargo, en un estudio de 397 pacientes con emergencias abdominales no traumáticas no hubo falsos positivos.² Por lo tanto, la especificidad y valor predictivo positivo del nuevo signo alcanzan el 100%.² En otras

palabras, la vacío de la fosa iliaca izquierda es un signo patognomónico del vólvulo sigmoide.² Otras investigaciones son probablemente innecesarias cuando el signo es positivo.

Resultados falsos negativos

El abdomen en tabla, la defensa muscular debida a peritonitis o gangrena y la ascitis importante ciertamente enmascaran el signo. En 29 de 86 pacientes (34%) se registraron resultados falsos negativos por las razones señaladas. Aunque no tengo experiencia con vólvulos en el embarazo, el signo puede prácticamente estar ausente cuando el útero está agrandado. El grado de capacidad migratoria del colon sigmoide parece cumplir un papel importante en la génesis del signo.² Si el colon sigmoide torsionado permanece en la fosa iliaca izquierda en lugar de migrar al lado derecho, debido a abundancia limitada del mesosigmoide o a la impactación del colon distendido entre las paredes abdominales anterior y posterior, el signo estará ausente⁽²⁾. La sensibilidad del signo es sólo del 28%, y en consecuencia, un signo negativo justifica otras investigaciones ante la sospecha de vólvulo sigmoide.

Informes de casos ilustrativos

La significación diagnóstica del nuevo signo se ilustra en los siguientes casos, en donde simplemente sobre su base se realizó el correcto diagnóstico prequirúrgico.

○ *Caso 1.* Una mujer de 60 años fue internada debido a constipación y distensión abdominal de 7 días de duración. No presentó vómitos, dolor o fiebre. Fue sometida a histerectomía transabdominal debido a fibroma uterino 15 años antes de la hospitalización. El examen físico reveló, como dato significativo, distensión abdominal asimétrica con vacío de la fosa ilíaca izquierda. La cicatriz de la laparotomía previa estaba sana. Las radiografías abdominales mostraron múltiples niveles de líquido en los intestinos delgado y grueso. En ausencia del nuevo signo, fácilmente se habría errado el diagnóstico y llegado a la conclusión equivocada de obstrucción intestinal subaguda debida a adherencias peritoneales o a íleo paralítico. La laparotomía reveló vólvulo sigmoide sin gangrena y sin adherencias peritoneales. Este es el primer caso en que fue reconocida la significación del nuevo signo.

○ *Caso 2.* Una mujer de 45 años presentó constipación, vómitos biliosos, dolor abdominal vago y distensión de 3 días de duración. Recientemente había completado el tratamiento de tuberculosis pulmonar y recuperado de un episodio de malaria. Al ingreso su presión arterial fue 68/50

mm Hg y el pulso de 120/min. Estaba intensamente deshidratada. El abdomen se encontró blando y distendido. Las radiografías abdominales no fueron concluyentes. El vacío de la fosa ilíaca izquierda nos alertó de la posibilidad de vólvulo sigmoide y el mismo fue confirmado mediante la laparotomía. En ausencia del nuevo signo, este caso hubiera sido erróneamente diagnosticado como tuberculosis abdominal y tratado incorrectamente de manera conservadora por un período considerable con el riesgo de producción de daños irreversibles.

○ *Caso 3.* En 3 pacientes que presentaron distensión abdominal no se pudieron obtener radiografías. En las zonas rurales de la India esta situación no es infrecuente debido a la escasez de electricidad, escaso suministro de placas de rayos X y pobreza de los pacientes. Estos problemas son probablemente los mismos que se registran en la mayoría de los países en donde el vólvulo sigmoide es endémico.⁹ En tales situaciones adversas, el nuevo signo ayudó a efectuar el diagnóstico correcto y salvó la vida de estos 3 pacientes.

© Salud(i)Ciencia, 2001.

Enfermedad de Alzheimer como modelo predictivo de demencia



Dr. RUBEN VELAZCO ORELLANA *

Columnista Experto de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica.

Función que desempeña: Especialista en Medicina Familiar, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital General Regional No 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Morelia, Michoacán, México.

Otro trabajo de su autoría:

Alvarez Aguilar C, Velazco Orellana R, Mondragón González LI. «Hipofunción tiroidea y envejecimiento» www.siicsalud.com/des/des026/01n27000.htm.

* En colaboración con el doctor Cleto Alvarez Aguilar.

Morelia, México [Especial para SIIC] - La enfermedad de Alzheimer se asocia con degeneración neuronal, en cuya fisiopatología factores ambientales y genéticos juegan un papel primario. Destacan de manera importante las placas β -amiloide y patología neurofibrilar con daño a la estructura celular que afectan principalmente a su axón y finalmente a alteraciones en su citoesqueleto. La tendencia actual de las instituciones de salud para combatir esta enfermedad neurodegenerativa es desarrollar herramientas farmacológicas y no farmacológicas que estén a disposición del clínico para proteger el sistema nervioso central mediante inhibición de la reacción neuronal al trauma físico; además, que puedan ser utilizadas como estrategia neuroprotectora en etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) se asocia con un patrón específico de cambios patológicos en el cerebro que resultan en degeneración neuronal y desarrollo progresivo de demencia. Es una condición relacionada con la edad que puede afectar hasta el 11% de la población mayor de 65 años y hasta un 50% en mayores de 85.¹ Realizamos un estudio con el propósito de evaluar el nivel de conocimiento que sobre la EA tenía el personal de salud de primer contacto que atiende a esta población.² Este interesante análisis sustentó las bases para la mejor preparación del personal médico mediante el diseño de programas educativos de actualización médica. El objetivo fue proporcionar una mejor

atención a la población con EA, fundamentalmente en el aspecto diagnóstico-preventivo.

Alteraciones neuronales en la enfermedad de Alzheimer

Los hallazgos fisiopatológicos más recientes han demostrado la presencia de estructuras anormales específicas en individuos con EA, que pueden ser descritas como de riesgo y se describen como filamentos finos en el espacio extracelular dentro del cerebro de sujetos con la patología. Estos filamentos están compuestos de la proteína β -amiloide.³ Evidencias en estudios realizados relacionan la genética con la EA involucrando la proteína β -amiloide. Así, un gran número de casos de EA familiares han sido asociados a diferentes mutaciones en el gen de la proteína precursora de la β -amiloide.⁴ Además, en los individuos con síndrome de Down, que desarrollan depósitos insolubles de β -amiloide en etapas tempranas de su vida, se produce años más tarde degeneración neurofibrilar.⁵ Otra alteración común son los cambios profundos en el citoesqueleto que ocurren en neuronas de pacientes con EA. Un número de diferentes proteínas en el citoesqueleto de la neurona está alterado en el desarrollo de patología neurofibrilar, lo cual es una clara evidencia de que una forma modificada de las proteínas da origen a un componente integral de estructuras de filamentos anormales como los filamentos en forma de hélice que se encuentran en pares y los filamentos rectos. Ambos contribuyen a la formación de inclusiones alrededor de los cuerpos celulares, formando verdaderas enredaderas que terminan por ocupar el espacio extracelular después de la completa degeneración de las neuronas afectadas. Los cambios neurofibrilares de neuronas en degeneración involucran de modo crucial los neurofilamentos (NF). Los NF son componentes del citoesqueleto neural y pueden ser divididos en subclases según su estructura genética y molecular. Tres proteínas han sido identificadas, NF-L, NF-M y NF-H, conformando un

N. de R.: Los autores citan referencias bibliográficas que se encuentran a disposición de los lectores que las soliciten expresamente a SIIC, Relaciones Profesionales. Tel: (54 11) 4342-4901; Fax: (54 11) 4331-3305; E-mail: relacion@siicsalud.com

triplete y coexpresadas en un gran número de neuronas que forman filamentos intermediarios.⁶ El establecimiento del papel del triplete NF en los cambios del citoesqueleto que conducen a patología neurofibrilar constituye un importante capítulo en la historia en la investigación de la EA.⁷

Además del gen de la proteína precursora de la proteína β -amiloidé, otros dos genes han sido implicados en la EA, cuya característica es de presentación previa a los 60 años de edad. La presenilina-1 y la presenilina-2 son genes homólogos característicos de una forma predominantemente hereditaria de la enfermedad.⁸

La etapa de descifrar el genoma humano virtualmente termina y ya se han iniciado los estudios para explorar las correlaciones posgenómicas genotipo-fenotipo. Así, en un futuro los estudios a realizarse tenderán a encontrar la correlación de los genes con sus funciones y la variación polimórfica de estas actividades en diversas poblaciones, así como determinar su impacto en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas. Si consideramos que el número de genes es del orden de los 80 000 a 100 000, la investigación del papel que juegan en la patología humana (y sus interacciones recíprocas) probablemente requiera del trabajo de varias generaciones. Así, un aspecto particular es la farmacogenómica, entendida como una herramienta de investigación para comprender como los factores genéticos pueden directamente ser modificados y hacer selectivamente tratamientos e influenciar la respuesta a tratamientos establecidos para enfermedades en el ser humano.⁹ Podemos considerar que la aplicación de esta herramienta a las enfermedades neurodegenerativas está en sus inicios. De hecho, los mecanismos etiopatogénicos en muchas de estas enfermedades aún son pobremente conocidos.

Neuroprotección

Otro aspecto a abordar son las herramientas farmacológicas y no farmacológicas que componen la «neuroprotección», cuyo objetivo es el limitar el daño de las estructuras del sistema nervioso central. Se aplican a individuos con daño agudo, crónico o con riesgo de desarrollarlo. El Instituto Mexicano del Seguro Social atiende casi a la mitad de la población de México, un país donde los índices demográficos progresivamente van modificando la pirámide de población. Esta tiende a invertirse por el incremento en la esperanza de vida y el consecuente aumento de la población anciana, favoreciendo el riesgo de desarrollar la EA. Por ese motivo nuestra institución ha desarrollado estrategias y programas específicos de atención al adulto mayor con unidades de investigación básica y clínica, donde ensayan diversas drogas y medidas no farmacológicas tendientes a prevenir el daño o limitarlo cuando éste ya se encuentra instalado. Los resultados se presentan en foros específicamente diseñados dentro de las actividades anuales para la difusión de las diversas actividades en investigación básica, clínica y epidemiológica que la institución realiza.¹⁰

Conclusiones

Sobre la base de nuestros resultados, concluimos:

- La EA es una alteración multifactorial y multigénica.
- Los médicos clínicos, en especial médicos familiares e internistas, requieren un mayor conocimiento y profundizar en sus líneas de investigación para detectar oportunamente a la población en riesgo.
- El personal que realiza actividades asistenciales y de investigación en salud deberán desarrollar las mejores herramientas para su prevención, diagnóstico y tratamiento.

© Salud(i)Ciencia, 2001

Calidad microbiológica de alimentos en polvo reconstituidos utilizados para la nutrición enteral en el hospital

Dr. KOFI E. AIDOO *
Columnista Experto de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica.

Función que desempeña:
División de Nutrición Humana, Escuela de Ciencias Biológicas y Biomédicas, Glasgow Caledonian University, Glasgow, Reino Unido.

* En colaboración con los doctores Oliveira MM, Bonelli R y Batista CRV.

Glasgow, Reino Unido [*Especial para SIIC*] - La contaminación de la alimentación enteral durante su preparación, almacenamiento y administración a los pacientes fue estudiada con la implementación de un sistema de Puntos de Control Críticos para el Análisis de Riesgo (PCCAR) y sin él en el ámbito hospitalario. Se definieron las medidas de control para cada paso del proceso, su monitoreo y

las medidas correctivas a aplicar. Luego de la implementación del sistema PCCAR, la calidad microbiológica de los alimentos mejoró de manera significativa con reducción de recuentos de 10^5 a menos de 10^1 ufc/ml. Aunque las batidoras utilizadas en la reconstitución de los alimentos fueron la principal fuente de contaminación, el acortamiento entre el tiempo de preparación y administración, el control de la temperatura, la limpieza y desinfección y el mejoramiento de la higiene fueron algunas de las medidas de control tomadas que facilitaron la reducción del riesgo de contaminación bacteriana de alimentos reconstituidos en el hospital.

Introducción

La alimentación enteral o por sonda nasogástrica es una manera eficaz de ofrecer soporte nutricional a individuos o pacientes con tractos digestivos funcionales pero

imposibilitados de alimentarse por vía oral. La alimentación enteral es un excelente medio de crecimiento microbiano, motivo por el cual la contaminación leve producirá proliferación microbiana bajo condiciones de temperatura ideales. Está documentado que la contaminación del alimento produce complicaciones infecciosas tales como septicemia, bacteriemia, diarrea y neumonía. Las fuentes de contaminación alimentaria comprenden ingredientes del preparado, sistema y diseño de la administración del nutriente, manejo inapropiado durante el armado de los sistemas, equipamiento inadecuadamente higienizado, ambiente de preparación y administración del alimento, personal y pacientes (Patchell y cols., 1998; Anderton, 2000).

Con posterioridad al alta hospitalaria, los pacientes pueden requerir alimentación enteral; las necesidades de estos individuos son complejas y pueden ser de corta duración o prolongadas. Algunos pacientes (por ejemplo, oncológicos o renales) también necesitarán tratamientos de la especialidad adicionales (Howard & Bowen, 2001).

El presente artículo es un fragmento de 2 trabajos de investigación publicados por Oliveira y colaboradores, 2000; 2001. El objetivo del estudio comprendió la aplicación del sistema de Puntos de Control Críticos en el Análisis de Riesgo (PCCAR) para identificar y mejorar las áreas de riesgos potenciales asociadas con la preparación, almacenamiento y administración de alimentación enteral a pacientes hospitalizados. El PCCAR es una herramienta utilizada en el análisis de riesgos y establece sistemas de control centrados en medidas preventivas. Además de

mejorar la seguridad del alimento, entre sus beneficios se cuentan mejor utilización de recursos y respuesta más oportuna a los problemas.

Materiales y métodos

Sistemas de alimentación y administración

Los alimentos en polvo completamente nutricionales, los sistemas de administración (envase del nutriente, medios de transferencia y sondas de pequeño calibre) y el agua envasada utilizada para reconstituir los alimentos fueron producidos en Brasil y suministrados localmente. La misma marca de alimento (con aproximadamente 48% de carbohidratos, 24% de proteínas y 27% de grasa) fue utilizada durante todo el estudio. El armado de los sistemas, preparación, almacenamiento y administración de los alimentos estuvo a cargo de 3 operadores durante sus turnos normales.

Preparación del alimento, almacenamiento y administración a los pacientes

Los alimentos fueron reconstituidos mediante el agregado de agua y mezclados en una batidora en un cuarto designado

en la cocina del hospital. Los alimentos se prepararon diariamente en cantidades que permitieran su administración 6 veces al día. Los alimentos preparados fueron administrados inmediatamente o se almacenaron en un refrigerador en la cocina o enviaron a salas o unidades donde fueron almacenados en refrigeradores hasta el momento de su consumo. Todos los preparados se calentaron a 25 ± 2 °C antes de su administración.

Diseño de un sistema PCCAR

Todo el personal que preparó y administró los alimentos estuvo involucrado en el diseño del sistema PCCAR. Primero, se describió el producto y su futuro uso y se construyó un diagrama con verificación de la precisión de la última por parte de todo el personal. Posteriormente se procedió a la identificación de los riesgos potenciales mediante la observación visual de las tareas de rutina tales como la preparación de los alimentos, almacenamiento y prácticas de higiene del personal.

Para implementar el sistema PCCAR, se preparó un nuevo diagrama y los puntos críticos de control (PCC) fueron

Tabla 1. Aplicación del sistema PCCAR en la preparación, almacenamiento, distribución y administración de alimentos enterales a pacientes internados (adaptado de Oliveira y colaboradores, 2001).

Operación	Peligro	Riesgo	PCC	Controles	Monitoreo
Higiene personal y uniforme; unión de los ingredientes del alimento y equipamiento	Contaminación por operador; superficie del empaque, equipamiento y otros utensilios	E	r	Normas de higiene personal; desinfección diaria y periódica del área de preparación del alimento, equipamiento/ utensilio	Inspección y registro de la rutina de desinfección. Observación de las actividades de limpieza de rutina
Reconstitución del alimento en la batidora	Contaminación a través del agua, equipamiento y operador del alimento	E	r	Uso de agua clorada (0.3 mg/l Cl ₂). Adhesión a las instrucciones del fabricante. Rutina de trabajo correcta	Tratamiento con cloro; control de la antigüedad del producto, recepción de informes de CC de los productos utilizados y observación de la práctica de limpieza
Transferencia a un recipiente de acero inoxidable	Utensilio inadecuadamente higienizado	r		Limpieza adecuada de los utensilios	Observación de la rutina de limpieza
Envase en un recipiente de plástico	Contaminación del recipiente; manipulador del alimento	B	r	Buenas prácticas de higiene. Uso de alimentos aprobados. Limpieza correcta de utensilios y equipamiento luego de su uso	Observación de las prácticas de envase. Observación visual de la limpieza de rutina de utensilios
Almacenamiento en cocina	Supervivencia de la bacteria patogénica	M	r	Mantenimiento en refrigerador a 0-7 °C	Control de la temperatura del refrigerador
Calentamiento para servir	Crecimiento de bacteria patogénica	E			
Distribución	Crecimiento de bacteria patogénica	E	r	Tiempo máximo de 30 minutos entre calentamiento y distribución	Medir el tiempo entre calentamiento y distribución. Inspección periódica del alimento
Administración	Crecimiento de bacteria patogénica. Contaminación de alimentos anteriores; uso de sistemas de administración por más de 24 hr; manipulación inapropiada del sistema; velocidad de alimentación muy lenta. Tiempo de administración	E	r	Administración inmediata luego de la recepción del alimento; lavado del equipamiento luego de cada uso; cambiar el sistema cada 24 hr; higiene del manipulador, advertir restos de alimento	Reducir el tiempo entre recepción y administración del alimento; proveer un nuevo sistema luego del primer alimento del día, rutina de higiene personal; control de la velocidad de alimentación

E, elevado; M = moderado; B = bajo; r = reducido; PCC = punto crítico de control; CC = control de calidad

identificados mediante el árbol de decisiones. Un nutricionista experimentado clasificó los PCC de acuerdo con su gravedad y riesgo. Para cada paso, las medidas de control y monitoreo fueron definidas con las medidas correctivas apropiadas a aplicar. La cocina quedó dividida en 2 áreas: una para la limpieza y lavado del equipamiento y la otra exclusiva para la preparación del alimento. La batidora fue desarmada después de cada uso para su limpieza y desinfección con estricto cumplimiento de las medidas de control higiénico personales. Los alimentos se prepararon 2 veces al día, lo que acortó el lapso entre preparación y administración. Los alimentos reconstituidos fueron almacenados en un refrigerador designado en la cocina.

Examen microbiológico

Las muestras de los alimentos en polvo reconstituidos, el agua envasada empleada en el proceso y los residuos alimentarios luego de la administración a los pacientes fueron recogidos para su examen. Se hicieron pruebas para determinar recuentos viables totales (mesofílico) que aportaron una indicación de la calidad microbiológica general de las muestras, de coliformes totales, de patógenos fecales y otros patógenos transmitidos por alimentos: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Salmonella* y especies de *Enterococcus*. Todos los organismos se expresaron como unidades formadoras de colonia (ufc) por mililitro, con la excepción de *Salmonella* spp. que fue expresada como presente o ausente.

Resultados

Antes de la implementación del sistema PCCAR, todos los alimentos administrados exhibieron niveles de bacteria de hasta 10^5 ufc/ml y los residuos en los sistemas de administración evidenciaron hasta 10^6 ufc/ml. El agua utilizada para reconstituir los alimentos fue satisfactoria microbiológicamente. Los coliformes fecales *E. coli*, *S. aureus* y *Salmonella* spp. no se detectaron en ninguno de los preparados. Los resultados del examen microbiológico de las muestras preparadas y administradas por los 3 operadores fueron similares. La temperatura promedio de los refrigeradores en cocina, salas y unidades de emergencia y neuro-ortopédica ascendió a 12 ± 2 °C.

Luego de la implementación del sistema PCCAR, su eficacia fue evaluada mediante la determinación de la calidad microbiológica de los alimentos. Los recuentos microbiológicos de los preparados disminuyeron progresivamente con el mejoramiento de la higiene de la batidora mediante limpieza repetida, desinfección y secado

previo a su uso por el siguiente usuario. El monitoreo continuo de la temperatura del refrigerador mostró una lectura promedio de 6.3 °C. Esto fue atribuido al hecho de que el refrigerador fue asignado sólo para almacenamiento de alimento y, por lo tanto, la puerta se abrió con menor frecuencia.

La tabla 1 (página 21), muestra la aplicación del sistema PCCAR en la preparación, almacenamiento, distribución y administración de alimentos por vía enteral a pacientes hospitalizados. La identificación de los riesgos asociados con cada operación, las medidas de control y el monitoreo fueron definidos con medidas correctivas apropiadas a ser aplicadas.

Discusión

El estudio se llevó a cabo en un hospital en donde los alimentos en polvo son normalmente utilizados en la nutrición enteral. Durante la reconstitución de los alimentos en polvo o suplementos alimentarios, las batidoras, el equipamiento para la mezcla y el agua actuaron como fuentes de contaminación. Es notable que los preparados líquidos estériles listos para su empleo comercialmente disponibles también puedan contaminarse antes de llegar al paciente durante operaciones relativamente simples como la apertura y transferencia de los alimentos. Los resultados de la experiencia mostraron que los alimentos en polvo y el agua para su reconstitución fueron estériles o presentaron contaminación mínima y que la contaminación principal ocurrió durante la preparación. Las fuentes de contaminación pudieron ser la batidora, el personal, el sistema de alimentación o el ambiente. Sin embargo, nuestros resultados también mostraron que la batidora cumplió un papel importante en la contaminación de los alimentos. La implementación del sistema PCCAR cambió la forma de trabajo del personal, con mejoramiento significativo en la calidad microbiológica de los alimentos. Fue importante que el personal no sólo comprendiera lo que estaba haciendo sino por qué lo hacían. El protocolo dejó en claro qué había que hacerse, cómo tenía que hacerse, dónde había que hacerlo, cuándo tenía que hacerse, quién tenía que hacerlo.

A partir del estudio llegamos a la conclusión de que la contaminación de alimentos enterales en hospitales puede ser reducida o minimizada con la implementación y mantenimiento de un sistema PCCAR. Aunque puedan existir incrementos en los costos, es imaginable que los beneficios superen esa desventaja.

© Salud(i)Ciencia, 2001.