

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada
(PEMC-SIIC)

Consejo Superior
<http://www.siicsalud.com/main/siiconsu.htm>

Elías N. Abdala
Miguel Aievato
Arturo Arrighi
Laura Astarloa
Eduardo M. Baldi
Michel Battlouni
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 Druet
Juan Enrique Duhart
Miguel Falasco
Germán Falke
Pedro Figueroa Casas
Jorge García Badaracco
Estela Giménez
David Grinspan
Carlos Gurucharri
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. Monchablón 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 Valentinnuzzi
Eduardo Vega
Alberto M. Woscoff
Roberto Yunes
Ezio Zufardi

Salud(i)Ciencia es una
publicación de SIIC

Director Editorial
Rafael Bernal Castro

Dirección Científica
Dr. Marcelo Corti

Redacción y Administración

SIIC, Consejo superior:
Avda. Belgrano 430, piso 9
(C1092AAR), Buenos Aires,
Argentina. Tel.: (54 11) 4342-
4901. Fax: (54 11) 4331-3305.
E-mail: admedit@siicsalud.com

SIIC México:
Carretera Federal a Cuernavaca
7144, predio Las Garzas, Col.
San Miguel Xicalco, Del. Tlalpan,
CP 14490, México, D. F., México.
Tel. (52) 5846 2415

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.

Secuelas de la depresión posterior al accidente cerebrovascular

*Centro de Servicios de Salud, Durham Veterans Affairs Medical Center,
Duke University Medical Center, Durham, EE.UU.*



**Dr. Hayden
Bosworth**

Director Adjunto del Center for Health Services Research in Primary Care, Durham Veterans Affairs Medical Center. Profesor Adjunto de Medicina y Psiquiatría, Senior Fellow del Center for the Study for Aging and Human Development, Duke University Medical Center, Durham, EE.UU.

La información **resaltada** consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat028/02430000.htm>

Curriculum vitae del autor

Autor en **SIIC Data Base / Medline**

Tema principal en **SIIC Data Base**

Resumen **español / portugués / inglés / idioma** del autor

Palabras clave en **español / portugués / inglés**

Especialidad **principal / especialidades relacionadas**

(viene de tapa)

La utilización de los datos primarios, en relación con interrogantes específicos, es una de las formas de mejorar la confiabilidad de las mediciones. Cuando no se dispone de datos primarios, los investigadores emplean información proveniente de poblaciones similares tanto en gravedad de la enfermedad como en características demográficas y socioeconómicas. Segundo, la comprensión de estas mediciones es importante ya que se relacionan con la adhesión de los enfermos a la terapia;⁴ quienes registran bajo nivel de salud no suelen adherir o responder al tratamiento o a la rehabilitación en la misma forma en que lo hacen los enfermos con un mayor puntaje en la escala de salud. En general, los que tienen buena adhesión a los servicios de rehabilitación, fundamentalmente en centros especializados, experimentan menor mortalidad en el plazo intermedio y mejor recuperación de la función física a corto plazo; y los beneficios pueden persistir al menos 10 años después del episodio.^{5,6} Por último, continuamente se dispone de nuevas drogas y tratamientos para estos casos y la manera en que los pacientes perciben estos avances brinda, asimismo, información muy útil.

Se han planteado numerosos debates acerca de la población apropiada a partir de la cual se deben extraer los parámetros de medición. Se argumentó que la comunidad sana es adecuada para el análisis de costos y eficacia desde la perspectiva de la sociedad y que los enfermos con riesgo de ACV son más adecuados para los análisis de decisión desde la perspectiva del enfermo.⁷ Cualquiera sea el propósito de la investigación, la estimación de la calidad de vida, un importante componente de la medición del estado de salud, varía según se consideren los enfermos, miembros de la comunidad y expertos. Los individuos que no han experimentado un ACV⁸ o que están en riesgo de futuro ACV⁴ tienen menor estimación de la calidad de vida para las alteraciones físicas. Es evidente que los pacientes que sufren un elevado nivel de alteración, como consecuencia del ACV, brindan estimaciones más altas de su calidad de vida. Las estimaciones de calidad de vida obtenidas de quienes han padecido un ACV, por ejemplo, sólo deberían utilizarse para calcular la estimación del estado de salud en ese grupo de pacientes y no en miembros de la comunidad y viceversa.

Además de considerar la muestra adecuada para obtener las mediciones, los investigadores deben tener en cuenta el tiempo que transcurrió entre el evento y la valoración. Tal como se informó en un artículo nuestro publicado en *Stroke* en el año 2000, la función física no se correlacionó con el estado de salud al mes ($r = 0.1$, $p < 0.27$) o a los doce meses posACV ($r = 0.07$, $p < 0.31$). Aunque hubo correlación con la valoración a los 6 meses, la correlación fue moderada ($r = 0.15$, $p < 0.025$).

En virtud de que el enfermo con ACV se adapta a un cierto nivel de función física, la calidad de vida probablemente aumente. Cuando la calidad de vida varía con el tiempo, el punto en el cual se efectúa la medición afectaría de modo considerable la identificación de la estrategia óptima de tratamiento.¹

Se ha observado que la relación entre la alteración funcional y la gravedad de la depresión posACV no es directa sino que está relacionada con las habilidades del paciente y las redes de contención.⁹ Se ha reportado que un ambiente social adverso (vivir sin compañía o en instituciones) se relaciona inversamente con la evaluación que los enfermos hacen de su estado de salud;¹⁰ los enfermos que carecen de apoyo social, que viven solos o que nunca se han casado tienen mayor riesgo de mortalidad¹⁰⁻¹³ y morbilidad.¹⁴ Asimismo, en presencia de depresión, el tiempo hasta la remisión es más prolongado.¹⁵⁻¹⁶ Por lo tanto, es necesario evaluar los sistemas de sostén del enfermo para conocer con precisión sus preferencias y sus estimaciones del estado de salud.

Si bien se sabe que la función física es una influencia importante en la calidad de vida de los enfermos y en las mediciones del estado de salud, se ha visto que el bienestar psicológico es igualmente importante.¹⁷ Informamos una muestra de los Estados Unidos en la cual individuos con síntomas depresivos significativos referían menor estado de salud a lo largo del tiempo, aun después del ajuste según el funcionamiento físico y otros factores que pueden influir en la forma en que los pacientes con ACV valoran su estado de salud. De hecho, observamos que la función física, determinada por el Índice Barthel, se correlacionaba sólo moderadamente con la depresión, establecida por la Escala de Depresión Abreviada del Centro para Estudios Epidemiológicos (CES-D), a los 6 meses ($r = -0.24$, $p < 0.001$) pero no al

mes ($r = -0.08, p < 0.24$) o a los 12 meses ($r = -0.02, p < 0.75$) después del ACV. Más aún, la correlación entre gravedad de la depresión y grado de incapacidad sólo ha sido levemente positiva^{18,19} o no hubo relación.²⁰ Los resultados incrementaron el debate acerca de si la depresión está relacionada con una determinada localización del ACV tal como lo establece la teoría neuroanatómica²¹ o, en cambio, obedece a una reacción psicológica a las consecuencias dramáticas del evento.

La importancia de considerar el antecedente previo de depresión se demuestra en dos amplias cohortes de sobrevivientes de ACV que tuvieron distintas estimaciones de depresión, a pesar de que los datos se recolectaron de una fuente similar (centro de ACV) y de que la depresión se valoró al mismo momento, 3 meses posACV. La frecuencia de depresión fue baja (11%) en el primer estudio²² y categóricamente alta (22-27%) en el segundo estudio;²³ la menor incidencia en el primer trabajo probablemente se debió al abordaje más conservador en el diagnóstico de depresión y a la exclusión de episodios depresivos anteriores.

La depresión previa influye en forma relevante en la evolución posterior al ACV. Coincidentemente con otros estudios²⁴⁻²⁶ encontramos, en una muestra geriátrica, que el mayor número de episodios de depresión se relacionaba con mayor longitud del intervalo hasta la remisión.¹⁶ Los individuos que experimentaron un número más alto de episodios de depresión unipolar tienen mayor vulnerabilidad a eventos depresivos futuros, en comparación con los sujetos que tuvieron escasos episodios. En forma similar a nuestras observaciones,¹⁶ la evidencia a partir de estudios longitudinales indica que aproximadamente el 80% de las personas que experimenta un episodio de depresión mayor tendrá, al menos, un nuevo evento de depresión a lo largo de su vida.²⁷ La importancia desde el punto de vista terapéutico tiene que ver no solamente con la recuperación de los episodios agudos sino también con la eficacia del tratamiento a largo plazo en el mantenimiento de la recuperación y en la prevención de la recidiva.

En nuestro informe de la revista *Stroke* del año 2000 no dispusimos de información acerca del uso de antidepresivos. Aproximadamente el 16% de los pacientes ($n = 51$) tenía depresión al comienzo del estudio y casi el 30% de la muestra tuvo evidencia de depresión en algún momento durante el año de seguimiento. En consecuencia, nuestro índice de depresión pudo estar subestimado si, como es posible, los enfermos usaban medicación antidepresiva.

Aunque el tratamiento de la depresión posACV suele ser eficaz,²⁸ muy pocos enfermos reciben tratamiento. Aún no hay consenso en relación con el mejor fármaco en pacientes con depresión posACV pero no hay duda de que el enfermo debe ser medicado. Hasta que se disponga de más información, la elección debería basarse en la presencia de síntomas asociados y de las patologías coexistentes.

Nuestros hallazgos acerca de la importancia de la depresión en la determinación del estado de salud se torna particularmente importante en la rehabilitación posACV. Dadas las innovaciones surgidas en el tratamiento agudo del trastorno y, paralelamente, el menor índice de mortalidad, cada vez hay más sobrevivientes con incapacidad residual. Se ha prestado poca atención a los efectos de la depresión sobre las evoluciones de la recuperación²⁹ a pesar de que la depresión mayor es muy prevalente y persiste a lo largo del tiempo en los enfermos con ACV.^{21,30,31} Se ha visto que la depresión en estos individuos limita el grado de recuperación posACV a los 6 meses³² y a los dos años.³³ Parikh y colaboradores³³ concluyeron que la detección y tratamiento precoces podrían reducir los efectos adversos del trastorno sobre la recuperación. A su vez, una mejor consideración de esta situación es particularmente importante porque se ha comprobado que la depresión es un parámetro predictivo de mortalidad,³⁴⁻³⁶ reinternación³⁷ y mayor incapacidad.³⁸ Morris y colaboradores³⁹ encontraron que los pacientes con depresión dos semanas después del ACV tenían 3.4 veces más riesgo de fallecer en los 10 años siguientes.

El medio ambiente social, el vivir con alguien y el disponer de sostén emocional también son determinantes en la

capacidad de recuperación. La identificación de individuos con un medio social adverso podría utilizarse para definir los enfermos más pasibles de beneficiarse con estrategias terapéuticas adicionales. Se ha establecido la conexión entre las relaciones sociales y la mortalidad global⁴⁰ y morbilidad.¹⁴ Sin embargo, a pesar de dicha evidencia, no siempre se consideró la interacción entre el apoyo social, la limitación funcional y una peor calidad de vida en sujetos con ACV.⁴¹⁻⁴⁵ La evaluación de estos parámetros es importante porque el sistema de sostén del enfermo es, en definitiva, responsable de la atención a largo plazo y puede influir decisivamente en la evolución psicosocial.

Las enfermedades sumamente debilitantes, como el ACV, potencialmente quiebran el sistema de apoyo social del paciente. Estas disrupciones pueden reflejarse en reducciones precisas (relacionadas con la movilidad del enfermo) así como también en forma indirecta en las repercusiones psicológicas y biológicas a partir de la percepción de un menor apoyo social (ejemplo, depresión).⁴⁶ Por ende, existe potencialmente un círculo vicioso: el ACV genera depresión y pérdida de sostén social. Este patrón puede continuar con posterior y mayor interrupción del apoyo y agravamiento del estado de depresión, todo lo cual complica la recuperación del ACV.

La valoración de la depresión posACV y de los parámetros del estado de salud se asocia con dificultades sustanciales. Debido a que las variables psicológicas rara vez se observan directamente, los enfermos deben tener la capacidad cognitiva y verbal para expresarlas. El estudio publicado en *Stroke* debió limitarse a los enfermos que eran capaces de responder personalmente a la entrevista, lo cual a su vez reflejó un menor compromiso físico y psicológico. Si bien no hubo diferencias notables entre los pacientes que pudieron responder y los que no lo hicieron, los enfermos que requirieron un interlocutor tuvieron mayor incapacidad física tal como lo reflejara un menor índice Barthel. Asimismo, la proporción de individuos institucionalizados fue mayor entre los que no pudieron responder por sus propios medios. Por lo tanto, los hallazgos podrían ser sólo relevantes para enfermos con ACV leve o moderado; las interacciones entre los diversos factores determinantes y el estado de salud pueden ser conservadoras. La investigación futura deberá aportar mediciones psicológicas más sencillas y deberá validar el uso de interlocutores como fuente alternativa de información.

Conclusión

Debido a que el número de adultos en los Estados Unidos y otros países sigue en aumento, la prevalencia de ACV se incrementará en forma paralela. En relación con estos cambios demográficos existen interrogantes acerca de cómo los recursos de salud cubrirán estas expectativas. Una forma para asegurar el cumplimiento de las necesidades se basa en disponer de información segura y válida sobre el estado de salud. La depresión posACV y las situaciones de vida del enfermo deberán ser tenidas en cuenta si se desea obtener mejores resultados. En términos de rehabilitación, se requiere mayor investigación para esclarecer los determinantes de la depresión posACV así como las consecuencias del trastorno sobre la recuperación de la enfermedad neurológica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2002

► Recepción: 2/4/2002 ► Aprobación: 29/4/2002

Para socios y suscriptores de SIIC

Artículo ampliado en español / portugués

Artículo completo en inglés

Autoevaluación de la lectura

Consultas al autor

copias impresas, enviarlo a colegas

La información resaltada consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat028/02430000.htm>

✘ **N. de R.:** A solicitud del lector, SIIC remite la bibliografía citada que por falta de espacio no se pudo publicar. Dirigirse a relacion@siicsalud.com

Liberación de proteínas específicas luego del ACV agudo

Departamento de Neurología, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburgo, Alemania



Dr. Michael Wunderlich

Investigador Adjunto, Departamento de Neurología, Facultad de Medicina de la Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburgo, Alemania

En colaboración con el profesor Dr. Manfred Herrmann.

La información **resaltada** consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat028/02424001.htm>

Curriculum vitae del autor

Autor en **SIIC Data Base** / **Medline**

Tema principal en **SIIC Data Base**

Resumen **español** / portugués / **inglés** / idioma del autor

Palabras clave en **español** / portugués / **inglés**

Especialidad **principal** / Especialidades **relacionadas**

Los niveles séricos de proteína glial fibrilar ácida y de la proteína S100B se asocian significativamente con las consecuencias morfológicas y funcionales del accidente cerebrovascular agudo.

En años recientes, los marcadores neurobioquímicos del daño cerebral han ganado particular atención. La enolasa específica de neuronas y la proteína S100B son las más frecuentemente estudiadas en el ámbito clínico y experimental. Ambas proteínas están consideradas marcadores neurobioquímicos específicos de daño cerebral luego del infarto en el cerebro, tanto en humanos como en animales, y luego del daño cerebral causado por lesión encefálica traumática, cirugía cardíaca u otras causas. Las concentraciones séricas de S100B luego del accidente cerebrovascular (ACV) correlacionan significativamente con el tamaño del área infartada y se ha interpretado que los diferentes patrones de liberación de proteínas cerebrales reflejan la fisiopatología subyacente de distintos tipos de ACV. Más aún, varios estudios clínicos mostraron una asociación significativa entre las concentraciones tempranas de S100B y la evolución clínica o funcional o ambas luego del ACV. La proteína S100B forma parte de una familia grande y diversa de proteínas ligantes de calcio halladas predominantemente en astrocitos y células de Schwann. Los datos experimentales sugieren una acción perjudicial (inducción de apoptosis en un rango macromolecular) o una acción beneficiosa (inducción posterior de procesos regenerativos en el rango nanomolecular) de la proteína S100B. La proteína, sin embargo, también es observada en células adiposas blancas y marrones, tejido cutáneo y de músculo esquelético, y células de melanoma y glioblastoma, aunque la expresión de S100B en estos tejidos está muy por debajo de la actividad medida en las lesiones cerebrales agudas. La proteína glial fibrilar ácida (PGFA) es una proteína filamentosa monomérica expresada casi exclusivamente por los astrocitos, donde representa la mayor parte del citoesqueleto. Pocos estudios en líquido cefalorraquídeo (LCR) han demostrado que la PGFA podría hallarse elevada en la hidrocefalia con presión normal, la demencia o el ACV, pero hasta el momento no se ha realizado ningún estudio sistemático en suero. Este estudio presenta la primera aproximación a un análisis comparativo de las concentraciones séricas de PGFA y S100B luego del ACV agudo. Se halló que la liberación de ambos marcadores está significativamente correlacionada. Dadas las mayores concentraciones iniciales de PGFA no se observó correlación significativa entre ambas proteínas hasta después del segundo día posterior al ACV. El análisis de

la liberación de proteínas en función del subtipo de ACV demostró un curso temporal complejo. En el infarto lacunar, los valores medios de S100B nunca excedieron el valor de corte de 0.12 µg/l. Los pacientes con infarto parcial en la circulación anterior demostraron un incremento lento. El perfil temporal de PGFA difirió. En los pacientes con infartos lacunares, la PGFA ya se hallaba significativamente aumentada al momento de la internación y demostró una disminución lenta. En el infarto parcial anterior, en cambio, la concentración de PGFA permaneció constante. En el infarto total anterior, tanto la PGFA como la proteína S100B exhibieron un aumento continuo y altamente significativo. Las concentraciones séricas de ambas proteínas mostraron una correlación elevada y significativa con el volumen del área cerebral infartada. Por lo tanto, ambos marcadores parecen reflejar el grado de daño cerebral sustancial que resulta visible en la imagenología cerebral convencional. También fue visible una correlación significativa entre la liberación posisquémica de PGFA y de S100B, el estado neurológico (medido por el puntaje NIHSS) y el estado funcional (cuantificado por el índice de Barthel) al momento del alta hospitalaria. Deben destacarse también algunas limitaciones metodológicas. En el presente estudio sólo se analizó un grupo pequeño pero bien definido de pacientes con ACV agudo en el sistema circulatorio anterior. Por lo tanto, nuestros resultados no son extrapolables a la circulación posterior. Además, nuestros datos deben ser confirmados mediante el uso de cohortes mayores y un seguimiento por períodos más prolongados. En conclusión, tanto la PGFA como la proteína S100B exhibieron una asociación significativa con las consecuencias funcionales y morfológicas del ACV agudo. Los datos presentados sugieren que la liberación posisquémica de ambos marcadores moleculares de daño cerebral puede ser útil para el monitoreo y la evaluación del tratamiento aplicado (por ejemplo, la terapia con fármacos neuroprotectores).

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2002

► Recepción: 19/3/2002 ► Aprobación: 22/4/2002

Para socios y suscriptores de SIIC

Artículo ampliado en español / portugués

Artículo completo en **inglés**

Autoevaluación de la lectura

Consultas al autor

copias impresas, **enviarlo** a colegas

La información **resaltada** consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat028/02424001.htm>

Propiedades antioxidantes del óxido nítrico en la aterosclerosis

Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay



Dr. Homero Rubbo

Director del Equipo de Investigación en Bioquímica de las Especies Activas del Oxígeno y Nitrógeno en la Aterosclerosis, Profesor Asociado de Bioquímica. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

La información resaltada consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat028/02523006.htm>

Curriculum vitae del autor

Autor en [SIIC Data Base](#) / [Medline](#)

Tema principal en [SIIC Data Base](#)

Resumen español / [portugués](#) / [inglés](#) / idioma del autor

Palabras clave en español / [portugués](#) / [inglés](#)

Especialidad [principal](#) / Especialidades [relacionadas](#)

(viene de tapa)

*El óxido nítrico (*NO) representa el principal antioxidante endógeno capaz de inhibir la lipoperoxidación en el núcleo hidrofóbico de la partícula de lipoproteína de baja densidad (LDL), carente de antioxidantes en concentraciones significativas.*

La hipótesis de la modificación oxidativa plantea que la LDL modificada oxidativamente (LDL oxidada, ox-LDL) pero no la LDL nativa (sin modificar) es captada por los receptores *scavenger* de los monocitos/macrófagos y de las células musculares lisas en la íntima de las arterias. En contraste con la captación de la LDL nativa por el receptor apoB/E en los macrófagos y otras células nucleadas, la captación de las LDL oxidadas por la vía del receptor *scavenger* de los macrófagos y células musculares lisas no está sujeta a regulación por feed-back negativo y por lo tanto es un proceso que resulta en la captación masiva de colesterol y sus productos de oxidación, determinando la transformación de estas células en las denominadas células espumosas (células cargadas de lípidos), componentes principales de la placa de ateroma.¹⁻⁵ La LDL oxidada y sus constituyentes lipídicos también alteran la producción endotelial y la biodisponibilidad de óxido nítrico (*NO), que se manifiesta como una alteración de la vasorrelajación dependiente del endotelio, y es además capaz de inhibir la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) en macrófagos, neutrófilos y plaquetas.⁶⁻⁸

Si bien la oxidación de la LDL puede ser desencadenada in vitro por múltiples oxidantes, resulta difícil definir cuáles son los mecanismos de oxidación de la lipoproteína de relevancia fisiológica. Existen evidencias de que la oxidación de la LDL podría ser desencadenada tanto en la circulación como en la propia pared arterial, donde la LDL resulta parcialmente retenida mediante interacciones con los proteoglicanos y otros componentes de la matriz extracelular. Sin embargo, es más probable que ocurra en la propia pared arterial ya que estaría menos protegida por el menor contenido de antioxidantes a este nivel con respecto al plasma.⁹ Los posibles mecanismos desencadenantes de la oxidación de la LDL a nivel de la pared arterial incluyen la presencia de iones metálicos redox activos (cobre, hierro), enzimas como lipooxigenasa y mieloperoxidasa, las propias células vasculares locales (en particular los macrófagos y otros leucocitos) y las especies reactivas del oxígeno y nitrógeno.¹⁰

Existen diversos antioxidantes como componentes naturales de la partícula de LDL. El principal es el alfa-tocoferol, uno de los compuestos con actividad de vitamina E. Su concentración promedio en individuos sanos no suplementados es de aproximadamente 11.6 nmol/mg proteína, que equi-

vale a 6 moléculas de vitamina E por partícula de LDL. Los demás antioxidantes (gamma-tocoferol, carotenoides y ubiquinol-10) están presentes pero en menor cantidad.¹¹

Oxido nítrico, un radical con propiedades antiaterogénicas

El *NO, anteriormente descripto como el Factor de Relajación Derivado del Endotelio (EDRF) y por el cual se otorgó el Premio Nobel de Medicina 1998, es un radical libre relativamente estable que tiene un rol central en la regulación del tono vasomotor y una amplia variedad de otros efectos biológicos.^{12,13} En los últimos años se ha incrementado considerablemente el número de observaciones que indican que el *NO disminuye la formación de lesiones ateroscleróticas, no solo por su acción vasodilatadora sino también mediante un rol protector en la oxidación de la partícula de LDL.¹⁴⁻¹⁶ Estudios previos de nuestro laboratorio¹⁷⁻²² sugieren que el *NO constituye un potente inhibidor de la propagación de la lipoperoxidación y de la oxidación de la LDL, mediante reacciones de terminación del tipo radical-radical, limitadas por difusión, con especies citotóxicas tales como los radicales peróxido (LOO*, $k = 1-3 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$), con la formación concomitante de nitrolípidos (LNO).²³

Del análisis de la estructura de la LDL surge como evidente la ausencia de mecanismos antioxidantes potentes en el core hidrofóbico de la partícula, uno de los sitios principales de formación de los productos de la lipoperoxidación. *Nuestros estudios nos permiten postular que el *NO representa el principal antioxidante endógeno capaz de difundir hacia el core hidrofóbico de la partícula de LDL,²⁴ protegiendo los componentes lipídicos y proteico de la LDL contra las modificaciones oxidativas involucradas en las etapas tempranas del proceso aterogénico.* Este rol protector del *NO incluye mecanismos de cooperatividad con otros antioxidantes lipofílicos presentes en la partícula de LDL (carotenoides, vitamina E, ubiquinol), los que a su vez son protegidos por el *NO de la degradación oxidativa (figura 1).

Sin embargo, no debemos olvidar que en condiciones de estrés oxidativo y aumento de la producción de especies activas derivadas del oxígeno, el *NO es capaz de reaccionar con el radical superóxido ($k = 6 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) formando el anión peroxinitrito (ONOO⁻), una especie reactiva del nitrógeno fuertemente nitrante y oxidante capaz de promover la oxidación de la LDL.^{18,25} El efecto final antioxidante o prooxidante del *NO dependerá de las concentraciones relativas de este radical y del radical superóxido a nivel de la lesión aterosclerótica, así como de su capacidad de difundir desde su sitio de formación hasta los sitios de acción.

Perspectivas terapéuticas

Teniendo en cuenta resultados previos que sugieren que la oxidación de la LDL resulta inhibida por el *NO a través de

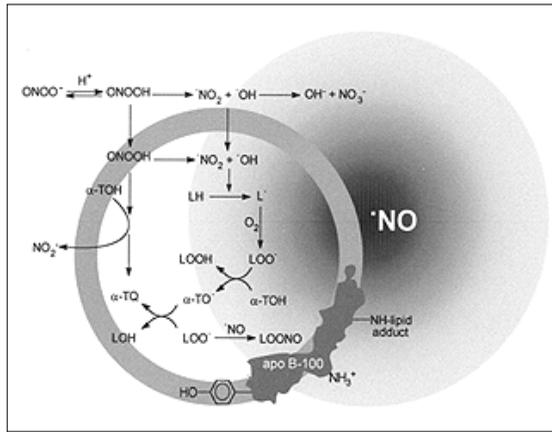


Figura 1. Difusión de •NO en la LDL y mecanismos de acción antioxidante. El peroxinitrito anión (ONOO-) se protona a ácido peroxinitroso (ONOOH), el cual puede difundir a la partícula de LDL y dar por homólisis radicales hidroxilo (•OH) y dióxido de nitrógeno (NO₂), capaces de iniciar procesos de lipoperoxidación. En la iniciación, estos radicales abstraen un átomo de hidrógeno a un ácido graso insaturado o éster de colesterol de la LDL (LH) formando radicales lipídicos (L•) que en presencia de oxígeno propagan la lipoperoxidación mediante la formación de radicales peróxido (LOO•). En la fase de terminación, los radicales peróxido son reducidos a hidroperóxidos (LOOH) por el alfa-tocoferol (α-TOH), el que resulta oxidado a radical alfa-tocoferoxilo (α-TO•) y alfa-tocoferilquinona (α-TQ) por mecanismos de uno y dos electrones, respectivamente. La lipoperoxidación lleva además a la formación de aductos lipoproteicos por reacción de radicales lipídicos con grupos amino libres de la apo B-100 (NH-lipid adduct), siendo reconocidos por los receptores scavenger en etapas tempranas del proceso aterogénico. El •NO cumple un rol antioxidante mediante su capacidad de difusión al core hidrofóbico de la LDL y sus reacciones de terminación limitadas por difusión con radicales peróxido, protegiendo al alfa-tocoferol de la degradación oxidativa y previniendo la formación de aductos lipoproteicos.

reacciones de terminación de los procesos de lipoperoxidación, resulta de particular importancia determinar la capacidad de otros antioxidantes con diferentes mecanismos de acción (vitaminas C y E, miméticos de la superóxido dismutasa y/o atrapadores de peroxinitrito) para disminuir la oxidación de la LDL mediada por especies reactivas del oxígeno y nitrógeno que continuamente se están generando a nivel de la placa de ateroma. De esta manera, estos antioxidantes podrían contribuir a mejorar la disfunción endotelial y restaurar los niveles de •NO y sus múltiples funciones a nivel vascular. A modo de ejemplo, queremos destacar estudios clínicos recientes que muestran una asociación positiva entre la administración de ácido ascórbico y el mejoramiento de la vasodilatación dependiente del endotelio en pacientes con enfermedad coronaria angiográficamente detectable²⁶ hipercolesterolémicos²⁷ y fumadores crónicos,²⁸ por mecanismos que probablemente involucren el aumento de la biodisponibilidad de •NO a nivel del lecho vascular debido a la estimulación de su síntesis o a la disminución de su degradación por reacción con especies activas del oxígeno (radicales superóxido o peróxido).

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2002

► Recepción: 25/4/2002 ► Aprobación: 20/5/2002

Para socios y suscriptores de SIIC

- Artículo ampliado en español / portugués
- Artículo completo en inglés
- [Autoevaluación de la lectura](#)
- [Consultas al autor](#)
- [copias impresas, enviarlo a colegas](#)

La información **resaltada** consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat028/02523006.htm>

■ Bibliografía

1. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320:915-24.
2. Leake DS. Oxidised low density lipoproteins and atherogenesis. *Br Heart J* 1993; 69:476-8.
3. Westhuyzen J. The oxidation hypothesis of atherosclerosis: an update. *Ann Clin Lab Sci* 1997; 27:1-10.
4. Steinberg D, Witztum JL. Lipoproteins and atherogenesis. Current concepts. *Jama* 1990; 264:3047-52.
5. Witztum JL. Role of oxidised low density lipoprotein in atherogenesis. *Br Heart J* 1993; 69:512-8.
6. Yang X, Cai B, Sciacca RR, Cannon PJ. Inhibition of inducible nitric oxide synthase in macrophages by oxidized low-density lipoproteins. *Circ Res* 1994; 74:318-28.
7. Mehta JL, Bryant JL, Jr., Mehta P. Reduction of nitric oxide synthase activity in human neutrophils by oxidized low-density lipoproteins. Reversal of the effect of oxidized LDL on platelet function. *Biochem Pharmacol* 1995; 50:1181-5.
8. Chen LY, Mehta P, Mehta JL. Oxidized LDL decreases L-arginine uptake and nitric oxide synthase protein expression in human platelets: relevance of the effect of oxidized LDL on platelet function. *Circulation* 1996; 93:1740-6.
9. Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86:1372-6.
10. Heinecke JW. Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8:268-74.
11. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med* 1992; 13:341-90.
12. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-6.
13. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43:109-42.
14. Cooke JP, Tsao PS. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule?. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:653-5.
15. Jessup W, Mohr D, Gieseg SP, Dean RT, Stocker R. The participation of nitric oxide in cell free- and its restriction of macrophage-mediated oxidation of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1180:73-82.
16. Hogg N, Kalyanaram B, Joseph J, Struck A, Parthasarathy S. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by nitric oxide. Potential role in atherogenesis. *FEBS Lett* 1993; 334:170-4.
17. Rubbo H, Parthasarathy S, Barnes S, Kirk M, Kalyanaram B, Freeman BA. Nitric oxide inhibition of lipoxygenase-dependent liposome and low-density lipoprotein oxidation: termination of radical chain propagation reactions and formation of nitrogen-containing oxidized lipid derivatives. *Arch Biochem Biophys* 1995; 324:15-25.
18. Trostchansky A, Batthyány C, Botti H, Radi R, Denicola A and Rubbo H. Formation of lipid-protein adducts in low-density lipoprotein by fluxes of peroxynitrite and its inhibition by nitric oxide. *Arch Biochem Biophys* 395, 225-232, 2001.
19. Rubbo H, Radi R, Trujillo M, et al. Nitric oxide regulation of superoxide and peroxynitrite-dependent lipid peroxidation. Formation of novel nitrogen-containing oxidized lipid derivatives. *J Biol Chem* 1994; 269:26066-75.
20. Rubbo H, Freeman BA. Nitric oxide regulation of lipid oxidation reactions: formation and analysis of nitrogen-containing oxidized lipid derivatives. *Methods Enzymol* 1996; 269:385-94.
21. Rubbo H, Darley-Usmar V, Freeman BA. Nitric oxide regulation of tissue free radical injury. *Chem Res Toxicol* 1996; 9:809-20.
22. Rubbo H, Radi R, Anselmi D, Kirk M, Barnes S, Eiserich J and Freeman BA. Nitric oxide reaction with lipid peroxyl radicals spares (-tocopherol during lipid peroxidation: greater oxidant protection from the pair nitric oxide/(-tocopherol than (-tocopherol/ascorbate. *J Biol Chem*, 275, 10812-10818, 2000.
23. Lima E, Di Mascio P, Rubbo H and Abdalla D. Characterization of linoleic acid nitration in human blood plasma by mass spectrometry. *Biochemistry (In press)*.
24. Denicola A, Batthyány C, Lissi E, Freeman BA. Rubbo H and Radi R. Diffusion of nitric oxide into low density lipoprotein. *J Biol Chem* 277, 932-936, 2002.
25. Radi R, Denicola A, Ferrer G, Alvarez B and Rubbo H. The biological chemistry of peroxynitrite. In: *NITRIC OXIDE Biology and Pathobiology*. L. Ignarro, ed., *Advances in Pharmacology*, 57-82, 2000.

✖ **N. de R.:** A solicitud del lector, SIIC remite la bibliografía citada que por falta de espacio no se pudo publicar. Dirigirse a relacion@siicsalud.com

Mordeduras e acidentes com animais domésticos na infância e adolescência

Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina da Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil



Dr. Luiz Antonio Del Ciampo

Professor Doutor do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina da Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

En colaboración con los doctores: Rubens Garcia Ricco, Carlos Alberto Nogueira de Almeida, Luís Roberto de Castro Martins Bonilha y Tarcila Corrêa Carvalho dos Santos

La información resaltada consúltela en <http://www.siiusalud.com/dato/dat026/01o23000.htm>

Curriculum vitae del autor

Autor en SIIC Data Base / Medline

Tema principal en SIIC Data Base

Resumen español / portugués / inglés / idioma del autor

Palabras clave en español / portugués / inglés

Especialidad principal / Especialidades relacionadas

O estudo demonstra a importância de conhecer a prevalência e algumas características relacionadas aos acidentes com animais domésticos, para direcionar esforços no sentido de promover programas educativos para a população.

Os acidentes constituem importante causa de morbimortalidade em todo o mundo, despertando o interesse da comunidade médica no sentido de seu amplo entendimento, com a finalidade de elaborar e implantar ações preventivas. Dentre os principais tipos de acidentes na infância, aqueles que envolvem animais domésticos, destacadamente os cães, são objeto de grande preocupação em virtude da possibilidade de transmissão da raiva. Estima-se que, nos EUA, ocorram mais de 1 milhão de mordeduras caninas ao ano, com cerca de 750.000 casos de maior gravidade,¹ sendo que cada caso que requer atendimento médico custa cerca de US\$ 270 00, gerando uma despesa anual superior a 200 milhões de dólares.² No Brasil, no período de 1979 a 1996, foram registrados 899 óbitos por raiva, sendo 451 (50.16%) em crianças e adolescentes de 0 a 15 anos de idade.

É sabido que crianças e adolescentes na faixa etária de 1 a 15 anos estão sujeitos a altos índices de acidentes, dentre eles as mordeduras animais. A atuação preventiva poderá ser mais bem elaborada quando forem conhecidos os diversos fatores envolvidos na ocorrência desse tipo de acidente. Nos últimos anos encontramos um número crescente de acidentes envolvendo cães supostamente domesticados e, com os índices de criminalidade e violência aumentando em todos os níveis da sociedade, cada vez mais o homem procura proteger a si próprio, sua família e seu patrimônio, recorrendo ao uso dos cães de guarda ou de grande porte.

Este trabalho tem como objetivo conhecer a prevalência e algumas características dos acidentes com animais domésticos, principalmente envolvendo cães, atendidos em uma unidade básica de saúde.

Material e métodos

Trata-se de um levantamento retrospectivo dos casos de acidentes por contato com animais domésticos registrados na unidade de atendimento primário D. Pedro I do Centro de Saúde Escola do Ipiranga, em Ribeirão Preto (SP), vinculado à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Os dados foram obtidos das fichas padronizadas do arquivo deste serviço, incluindo no estudo todos os pacientes com idades entre 0 e 15 anos que tiveram algum tipo de contato com animais domésticos no período de 1993 a 1997. No protocolo de estudo constaram: idade

e sexo da vítima, espécie de animal agressor, condição clínica e vacinal do animal, tipo do acidente, local do corpo acometido, se a ocorrência foi acidental ou provocada, conduta tomada e evolução do caso. Foi considerado acidente toda forma de contato que pudesse trazer algum tipo de risco para o ser humano, como mordedura, arranhadura e/ou lambedura. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Centro de Saúde Escola do Ipiranga.

Resultados

A tabela 1 apresenta os principais resultados. Foram registrados 453 casos envolvendo crianças e adolescentes entre 0 e 15 anos de idade, sendo 273 meninos (60.3%) e 180 meninas (39.7%). As faixas etárias mais acometidas foram 5 a 10 anos (176/38.8%), 10 a 15 anos (154/33.9%) e 1 a 5 anos (123/27.2%). Os locais do corpo mais atingidos foram os membros inferiores (131/26.7%), os membros superiores (130/26.5%), mãos/pés (94/19.1%), cabeça/pescoço (91/18.5%) e tronco (45/9.9%).

Tabela 1. Principais características dos pacientes envolvidos em acidentes com animais domésticos. CSE D. Pedro I Ribeirão Preto (São Paulo) 1993 – 1997.

Variável		N	%
Sexo	Masculino	273	60.3
	Feminino	180	39.7
Idade (anos)	1-5	123	27.2
	5-10	176	38.8
	10-15	154	33.9
Local do corpo atingido *	M. inferiores	131	26.7
	M. superiores	130	26.5
	Mãoa/pés	94	19.1
	Cabeça/pescoço	91	18.5
	Tronco	45	9.9
Tratamento	soro + vacina	392	86.5

Deve-se destacar que algumas crianças foram atingidas em mais de um local do corpo. 252 casos (55.6%) foram realmente acidentais e 196 (43.2%) foram provocados pelas vítimas. Em 5 casos (1,1%) essa informação não constava nas fichas. Em 262 casos (57.8%) os animais eram conhecidos de suas vítimas. 376 crianças (83%) receberam vacina anti-rábica, 61 (13.5%) tiveram apenas avaliação

clínica enquanto 16 (3.5%) foram tratadas com vacinas e/ou soro específicos. A evolução dos casos mostrou 442 crianças (97.6%) recebendo alta, 5 (1.1%) abandonando o seguimento e 6 (1.3%) sem documentação completa.

Os cães foram os animais que predominaram como agressores, totalizando 412 (91%) casos, embora gatos (35/7.7%), coelhos (3/0.6%), macacos (2/0.4%) e rato (1/0.2%) também foram registrados. 288 animais estavam vacinados (63.5%) e 165 não vacinados (36.4%) ou com estado vacinal desconhecido. Quanto aos cães, 22.7% não eram vacinados e 87.4% deles eram conhecidos de suas vítimas. No momento do acidente 393 animais (86.7%) estavam aparentemente saudáveis e 14 (3.1%) demonstravam estar doentes. Em 46 casos (10.1%) essas informações não foram registradas devido ao desaparecimento do animal ou pelo fato deste ter sido morto logo após o acidente.

Discussão

Os acidentes ocorreram mais com pacientes do sexo masculino, devido principalmente às suas atividades mais intensas e vigorosas, à maior liberdade, movimentação e espaços sociais frequentados, o que possibilita maiores oportunidades de entrar em contato com animais domésticos. O acometimento dos membros superiores e inferiores, somados aos casos onde pés/mãos foram atingidos, chega a 72.3%, mostrando que em muitos casos a criança poderia estar interagindo com o animal no momento do acidente. A pequena estatura das vítimas, a imaturidade dos reflexos e sua tentativa de defesa e/ou fuga as expõem com muita facilidade aos ataques dos cães, que muitas vezes não distinguem quando a criança está brincando com eles ou os provocando.

Diante dos 43.2% de acidentes provocados pelas vítimas verificamos a importância de se conhecer as características do comportamento do animal que convive no mesmo ambiente que o ser humano, seus hábitos e quais as maneiras mais seguras de se interagir com eles. Isso torna-se ainda mais importante quando se observa que em 57.8% dos acidentes o animal era conhecido do acidentado e, em muitos casos, vivendo no mesmo domicílio.

Embora muitas vezes o comportamento da criança não seja provocativo, algumas atividades do dia-a-dia como gritar, pular e correr, podem assim parecer e irritar ou assustar os animais, o que levaria a alterações no seu comportamento, tornando-os agressivos. Tais conhecimentos vêm corroborar que um trabalho educativo pode beneficiar um grande número de vítimas potenciais, ensinando o homem a lidar mais adequadamente com o temperamento e instinto dos animais, tornando a convivência menos perigosa. Observou-se também que 36.4% dos animais em geral e 22.7% dos cães não eram vacinados, o que resulta em uma grande parcela de animais expostos ao risco de contrair raiva e transmití-la, principalmente através de sua mordedura, para o homem. Faz-se necessário aqui que tanto os criadores de animais quanto o poder público assumam suas responsabilidades no sentido de estender a cobertura vacinal dos animais domésticos e controlar os animais errantes, reduzindo os riscos para toda a comunidade.

392 crianças (86.5%) receberam tratamento específico com vacinas e soro anti-rábitos. Tais procedimentos

traduzem o alto custo financeiro para aquisição e aplicação desses produtos, além de expor os pacientes aos possíveis riscos dos tratamentos. Merece ser considerado ainda que as sequelas psicológicas oriundas em função da agressividade a que foram expostas as vítimas, necessitando tratamento e apoio especializados por períodos prolongados, o afastamento das atividades escolares e, eventualmente, a ausência no trabalho dos pais que cuidam dessas crianças acidentadas, também podem ser traduzidos em custo econômico e social muitas vezes incalculáveis.

O estudo mostra que é preciso desenvolver um trabalho educativo com as crianças, os pais e a população em geral, conscientizando todos sobre os riscos e a gravidade deste tipo de acidente, destacando-se que a prevenção é possível de ser realizada e apresenta resultados altamente satisfatórios. Medidas de proteção como registro e vacinação em massa dos cães, controle dos animais errantes, prevenção e/ou tratamento de outras moléstias que possam ser transmitidas pelos animais ao homem e a notificação de todos os casos de acidentes deste tipo e não apenas dos mais graves, dependem da ampla difusão de conhecimentos, educação da população e atitudes de responsabilidade dos cidadãos.^{3,4,5}

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2002

► Recepción: 4/10/2001 ► Aprobación: 22/2/2002

Para socios y suscriptores

Artículo ampliado en español / português

Artículo completo en inglés

Autoevaluación de la Lectura

Consultas al autor

copias impresas, enviarlo a colegas

La información resaltada consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat026/01o23000.htm>

■ Bibliografía

1. Patrick GR, O'Rourke KM. Dog and cat bites. Epidemiologic analyses suggest different prevention strategies. *Public Health Rep* 1998;113:252-257.
2. Chang Y, McMahon JE, Hennon DL, Laporte RE, Coben JH. Dog bite incidence in the city of Pittsburgh: a capture-recapture approach. *Am J Public Health* 1997;87:1703-1705.
3. Chapman S, Cornwall J, Righetti J, Sung L. Preventing dog bites in children: randomized controlled trial of an educational intervention. *BMJ* June 2000;320:1512-1513.
4. Presutti RJ. Prevention and treatment of dog bites. *Am Fam Physician* 2001;63(8):1567-1572.
5. Gandhi RR, Liebman MA, Stafford BL, Stafford PW. Dog bite injuries in children: a preliminary survey. *Am Surg* 1999 Sep;65(9):863-864.

Concentración sérica de tiroglobulina en las enfermedades tiroideas benignas y malignas antes y después del tratamiento

Departamento de Medicina Nuclear, Hospital de la Universidad «Johann Wolfgang Goethe» de Frankfurt, Alemania



Dr. Christian Menzel

Profesor Adjunto en Medicina Nuclear, Director Adjunto del Departamento de Medicina Nuclear, Hospital de la Universidad «Johann Wolfgang Goethe» de Frankfurt, Alemania

En colaboración con los doctores Thomas Rink, Wolfgang Dembrowski, Hans J Schroth, Michaela Diehl y Frank Grünwald.

La información resaltada consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat028/02423028.htm>

Curriculum vitae del autor

Autor en [SIIC Data Base](#) / [Medline](#)

Tema principal en [SIIC Data Base](#)

Resumen [español](#) / [portugués](#) / [inglés](#) / idioma del autor

Palabras clave en [español](#) / [portugués](#) / [inglés](#)

Especialidad [principal](#) / Especialidades [relacionadas](#)

La superposición de los niveles séricos de tiroglobulina entre tumores tiroideos benignos y malignos resta utilidad a su medición para el diagnóstico diferencial, pero puede ayudar en el monitoreo de la terapia y el seguimiento de un mismo paciente.

El microcosmos de la función folicular es objeto, de creciente comprensión. Actualmente se están investigando los aspectos funcionales de la TSH, su efecto estimulante sobre el mecanismo activo dependiente de energía que produce la acumulación eficiente de yodo dentro de las células foliculares (*simpporter* sodio-yodo), y el efecto de contrabalance de los elevados niveles intraluminales de tiroglobulina (TGh). Por lo tanto, la TGh está siendo más apreciada por sus aspectos fisiopatológicos y, últimamente, por los nuevos desarrollos terapéuticos, en particular del carcinoma tiroideo diferenciado (CTD). El objetivo del presente estudio fue evaluar los factores que influyen sobre los niveles de TGh en las enfermedades benignas y aclarar en alguna medida los aspectos más recientes del tratamiento de los CTD.

Métodos

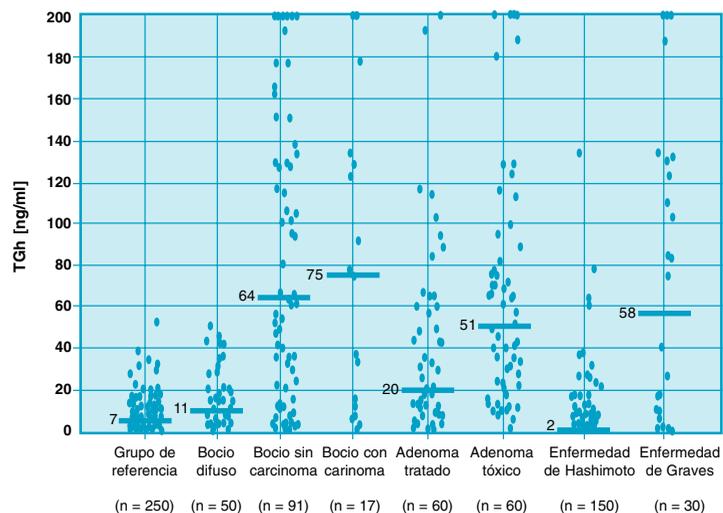
Se realizaron mediciones de TGh por ensayo radioinmunométrico en 250 controles sanos y en un número de enfermedades tiroideas benignas, tales como el bocio (n = 50), los nódulos tiroideos (n = 161), la función tiroidea autónoma (n = 60), la enfermedad de Graves (n = 30) y la tiroiditis autoinmune (n = 150). La TGh fue evaluada además en 20 pacientes con CTD tratados con altas dosis de yodo radiactivo con estimulación endógena de TSH o estimulación exógena con TSH humana recombinante (TSHhr) y rediferenciación con ácido retinoico. Para esta última evaluación se utilizó centellograma de cuerpo entero con yodo radiactivo y tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluoro desoxiglucosa. Los centellogramas fueron realizados con una cámara de cuerpo entero con campo de visión amplio (Bodyscan, Siemens, Alemania), y la PET fue realizada entre 45 y 60 minutos luego

de la aplicación de 18-fluoro desoxiglucosa. En un subgrupo de 5 pacientes se realizaron pruebas seriadas de TGh luego de la aplicación de TSHhr.

Resultados

El límite superior normal de TGh fue establecido en 30 ng/ml, lo cual refleja que las mediciones fueron hechas en una área deficiente en yodo. Los valores de TGh en las enfermedades benignas variaron ampliamente. La TGh exhibió una correlación lineal con el volumen tiroideo. Los aspectos funcionales tuvieron una influencia minoritaria, mientras que las anomalías estructurales, como los adenomas, produjeron cambios más importantes en los niveles de TGh (mediana = 138 ng/ml). A los fines diagnósticos, la amplia variación y superposición de valores entre las enfermedades benignas y las malignas hace que la prueba no sea útil para los diagnósticos y los pacientes individuales, pero puede ser de ayuda durante el monitoreo de la terapia y el seguimiento con exámenes seriados de un mismo paciente. En los CTD, y en relación con la cuestión del uso adicional de PET, puede confirmarse que este método es de especial valor en los pacientes con centellograma de cuerpo entero negativo y

Distribución de los valores de TGh en la población normal, las enfermedades tiroideas benignas y los pacientes con carcinoma tiroideo antes de la cirugía.



niveles elevados de TGh. Existen, sin embargo, pacientes en los que la PET puede detectar crecimiento tumoral de CTD en presencia de niveles normales de TGh. Más aún, la PET es de gran utilidad en algunos pacientes considerados de alto riesgo, con niveles elevados de TGh o sin ellos y con hallazgos positivos en la centellografía de cuerpo entero. Por lo tanto, la TGh sola no debería ser usada como un auxiliar adicional para decidir en favor o en contra del uso de PET en los CTD. Estos pacientes con curso desfavorable de CTD también son candidatos a la estimulación exógena con TSHr. Para determinar adecuadamente el momento óptimo de obtención de la muestra de sangre para medir TGh, se realizó una serie de estudios preliminares y pudo demostrarse que existe un retraso considerable entre la reacción de la TSH a la TSHr, que es casi inmediata, y el consiguiente aumento de TGh, el cual tardó entre 3 y 4 días en alcanzar su máximo.

Discusión

En la mayoría de las enfermedades benignas de la tiroides, el nivel de TGh no parece ser de gran utilidad en el diagnóstico. Otros factores tienen mucha más influencia. Aunque la TGh no puede usarse en correlación con un valor de referencia debido a la gran variabilidad interindividual, no debe dejarse de lado su uso a lo largo de un período prolongado en un mismo individuo como marcador de desarrollo de la enfermedad tiroidea. Los cambios morfológicos parecen tener mucha mayor influencia sobre los valores de TGh que las anomalías funcionales. Además de su uso obvio como marcador tumoral en el seguimiento a largo plazo de los CTD, la TGh también es usada como un parámetro clave para reflejar los cambios que ocurren durante la historia natural de los CTD y ante una influencia exógena, como la aplicación de ácido retinoico. Ante dudas acerca de si se trata de un CTD menos diferenciado, se recomienda el uso de PET con 18-fluoro desoxiglucosa, especialmente en los casos de TGh elevada y resultados normales o no concluyentes en la centellografía de cuerpo entero. En cambio, cuando la centellografía arroja resultado positivo, una PET adicional puede ser ventajosa en algunos pacientes dado que frecuentemente muestra sitios tumorales adicionales negativos para el yodo. Este hallazgo o la coexistencia de captación de yodo y 18-fluoro desoxiglucosa en un mismo tumor requieren un tratamiento intensificado, generalmente un uso apropiado del ácido retinoico para la rediferenciación mientras exista avidéz por yodo. Si se aplican estas modulaciones de la biología del tumor, la TGh pierde algo de su potencial diagnóstico. Esto ocurre, por ejemplo, durante y después del tratamiento con ácido retinoico dado que los cambios en TGh pueden reflejar un aumento de la diferenciación tumoral por un efecto positivo del tratamiento, o puede deberse a un aumento efectivo de la masa tumoral, lo cual equivale a fracaso terapéutico. En consecuencia, en aquellos pacientes que pudieron ser evaluados hallamos resultados variables, con declinaciones notables de TGh durante la terapia de rediferenciación pero también con al-

gunos pacientes que mostraron aumentos sostenidos de TGh. Su significación y valor durante ese tratamiento aún deben ser dilucidados. Finalmente, el uso de TSH recombinante para la estimulación exógena de TSH ha mejorado inmensamente las aplicaciones diagnósticas y terapéuticas del yodo radiactivo, ya que este método permite evitar la prolongada fase hipotiroidea debida a la suspensión de la tiroxina. Esto no sólo se asocia con molestias para los pacientes; un estímulo prolongado de TSH es también un potente estimulante de crecimiento tumoral de los CTD. El método carece del efecto a largo plazo de la producción de TGh estimulada por TSH. Por lo tanto, se temía que la TGh no fuera tan sensible como durante o después de la estimulación endógena de TSH. En un estudio preliminar demostramos que la respuesta de TGh a la TSHr está retrasada entre 3 y 4 días. Esto debe ser tenido en cuenta cuando se usa esta técnica en los CTD. No obstante, los datos deberán ser confirmados en un estudio de mayor envergadura que se está realizando actualmente en nuestro departamento para asegurar la obtención óptima de sangre para medición de TGh, especialmente en aquellos pacientes con elevación mínima o moderada del marcador tumoral TGh.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2002

►Recepción: 18/3/2002 ►Aceptación: 25/3/2002

Para socios y suscriptores de SIIC

Artículo ampliado en español / portugués

[Artículo completo en inglés](#)

[Autoevaluación de la lectura](#)

[Consultas al autor](#)

[copias impresas](#), [enviarlo a colegas](#)

La información **resaltada** consúltela en

<http://www.siicsalud.com/dato/dat028/02423028.htm>

Diagnóstico diferencial mediante la evaluación del metabolismo miocárdico

Departamento de Radiología, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japón



Dr. Tomoki Nakamura

Co-Director de la Sección de Electrofisiología y Marcapasos, Departamento de Medicina Cardiovascular, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, EE.UU.

La información **resaltada** consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat025/01817001.htm>

Curriculum vitae del autor

Autor en SIIC Data Base / Medline

Tema principal en SIIC Data Base

Resumen **español** / portugués / **inglés** / idioma del autor

Palabras clave en español / portugués / **inglés**

Especialidad **principal** / especialidades **relacionadas**

La evaluación metabólica del miocardio es esencial para distinguir la miocardiopatía hipertrófica de la enfermedad cardíaca hipertensiva. Los niveles séricos de carnitina reflejan las diferencias entre estas entidades en la magnitud del deterioro del metabolismo

Cerca del 70% de los requerimientos energéticos del miocardio en reposo y en condiciones aeróbicas normales son cubiertos de la β -oxidación de ácidos grasos no esterificados, donde los ácidos grasos de cadena larga son los principales sustratos de la β -oxidación. La carnitina (3-hidroxi-4-N-trimetilaminobutanoato) es un sustrato esencial para el transporte de los ácidos grasos de cadena larga al interior de las mitocondrias, donde tiene lugar la β -oxidación. La carnitina es sintetizada en forma endógena a partir de lisina y metionina. En el hombre, la reacción final en la síntesis de la carnitina, es decir la hidroxilación de la γ -butirotetaina, tiene lugar principalmente en el hígado y no en el corazón. Dado que la concentración miocárdica de carnitina es entre 80 y 140 veces mayor que su nivel plasmático, la captación de carnitina por el miocardio procede en contra de un gran gradiente de concentración. Se han propuesto diversos mecanismos para el transporte de la carnitina, incluyendo una proteína ligante, un transporte activo dependiente de Na^+ , la difusión y un sistema de intercambio. El ácido ^{125}I -15-(p-iodofenil)-3-R,5 metilpentadecanoico (AIMPD) es un análogo radioiodinado de los ácidos grasos de cadena larga ampliamente utilizado en el ámbito clínico para la evaluación del metabolismo cardíaco de los ácidos grasos. Se considera que una proteína ligante media el transporte del AIMPD desde el torrente sanguíneo hasta el miocardio. Luego de ser inyectado, el AIMPD es transferido del plasma al miocardio (74% de la dosis) y es retenido principalmente en la fracción de triglicéridos (65.3%).

El AIMPD es parcialmente captado por las mitocondrias y sufre β -oxidación, la cual puede ser inhibida por el etnoxiol, un inhibidor de la carnitina palmitoiltransferasa I. Por lo tanto, el AIMPD también es adecuado para evaluar la disfunción mitocondrial y el contenido miocárdico de ATP (figura 1). El metabolismo miocárdico de los ácidos grasos se encuentra deteriorado en varias patologías cardíacas y los niveles séricos de carnitina libre se hallan aumentados en pacientes con insuficiencia cardíaca en concordancia con una menor función sistólica ventricular.¹ Esta última es generalmente normal en la miocardiopatía hipertrófica (MCH), pero poco se sabe acerca de los niveles séricos de carnitina y del metabo-

lismo miocárdico de los ácidos grasos. En estudios previos² hemos demostrado que los niveles de carnitina libre en suero son significativamente mayores en los pacientes con MCH que en los individuos normales (52.5 ± 9.5 nmol/ml vs. 42.3 ± 5.5 nmol/ml, $p < 0.0001$). La aplicación de centellografía con AIMPD demostró una captación disminuida del trazador en el miocardio de los pacientes con MCH, especialmente en la unión del septo ventricular con las paredes libres derecha e izquierda (uniones anterior y posterior del septo ventricular). Además, los niveles séricos de carnitina correlacionaron significativamente con la magnitud de la disminución en la captación miocárdica de AIMPD. Estos resultados sugieren que los niveles de carnitina en suero reflejan la gravedad del deterioro en el metabolismo miocárdico de los ácidos grasos.

La MCH se caracteriza morfológicamente por hipertrofia asimétrica del septo, mientras que el hallazgo habitual en la enfermedad cardíaca hipertensiva (ECH) es la hipertrofia ventricular simétrica (concéntrica). Para el diagnóstico suele utilizarse la ecocardiografía, pero en ocasiones es difícil diferenciar la MCH de la ECH. Shapiro y colaboradores³ han hallado que la hipertrofia ventricular izquierda es simétrica en el 31% de los pacientes con MCH, septal asimétrica en el 55% y distal ventricular en el 14%, mientras que entre el 4% y el 47% de los que padecen ECH exhiben hipertrofia septal asimétrica. En particular, el 70% de los pacientes con ECH que tienen presión sanguínea diastólica mayor o igual a 120 mmHg tienen hipertrofia septal asimétrica.⁴ Para solucionar este problema, hemos investigado el metabolismo miocárdico de ácidos grasos en la MCH y la ECH.

Se incluyeron en el estudio 56 pacientes con MCH, 20 con ECH y 80 individuos normales.⁵ Los subgrupos de MCH fueron clasificados de la siguiente manera: 36 pacientes con tipo no obstructivo, 7 con tipo obstructivo y 13 con hipertrofia atípica. El patrón morfológico de hipertrofia en la MCH fue asimétrico en 36 casos (64.3%), simétrico en 7 (12.5%) y distal ventricular en 13 (23.2%). La hipertrofia ventricular izquierda era asimétrica en 1 (5.0%) de los pacientes con ECH y simétrica en los otros 19 (95.0%). El grosor de la pared septal ventricular era significativamente mayor en los pacientes con MCH que en aquellos con ECH (19 ± 5 mm vs. 14 ± 2 mm, $p < 0.005$). El grosor de la pared posterior era significativamente mayor en los pacientes con ECH que en los enfermos de MCH (14 ± 1 mm vs. 12 ± 3 mm, $p < 0.005$). Sin embargo, el acortamiento fraccional no difirió entre ambas cohortes ($43 \pm 8\%$ para MCH y $41 \pm 9\%$ para ECH).

Los niveles séricos de carnitina libre fueron significativamente mayores en los pacientes con MCH (52.5 ± 9.5 nmol/ml) que en aquellos con ECH (46.6 ± 6.4 nmol/ml, $p < 0.01$) o los individuos normales (42.3 ± 5.5 nmol/ml, $p < 0.0001$), pero no hubo diferencias estadísticamente signifi-

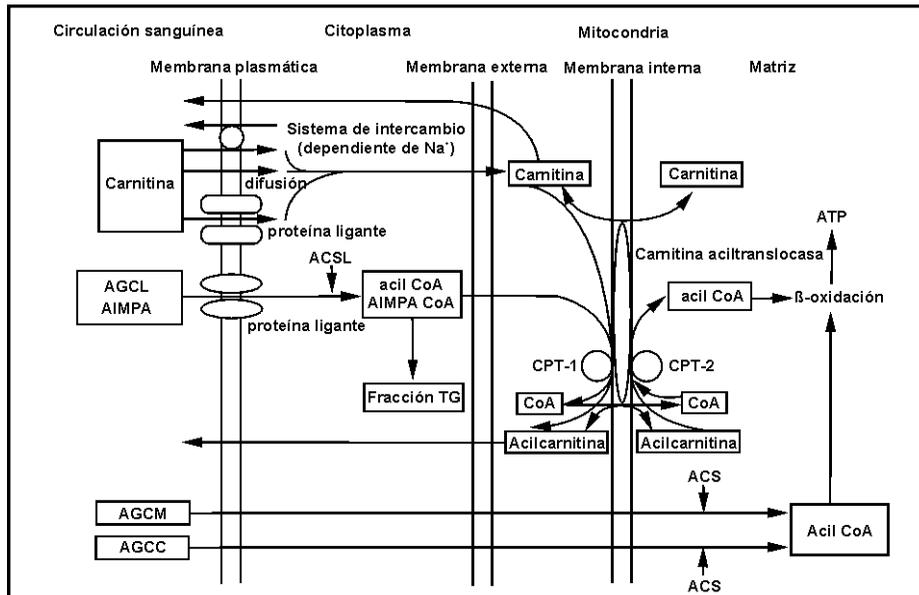


Figura 1. Diagrama del metabolismo miocárdico de los ácidos grasos. ACS, acil CoA sintetasa. CPT, carnitina palmitoiltransferasa. AGCL, ácidos grasos de cadena larga. AGCM, ácidos grasos de cadena mediana. AGCC, ácidos grasos de cadena corta. TG, triglicéridos.

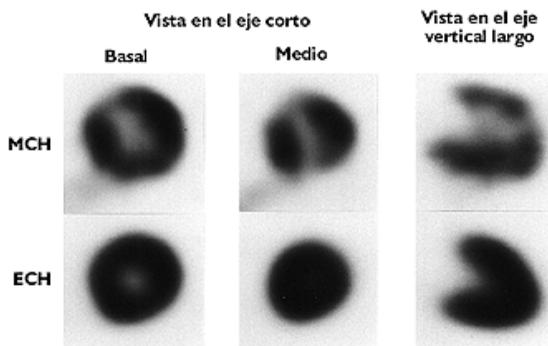


Figura 2. Imagenología con AIMPD. MCH, miocardiopatía hipertrófica. ECH, enfermedad cardíaca hipertensiva.

bolismo miocárdico usando hámsters con miocardiopatía. Estos autores hallaron que, en comparación con los controles normales, las concentraciones miocárdicas de carnitina son significativamente menores durante toda la vida y que los niveles plasmáticos son mayores desde edades tempranas. Además, la proteína ligante de carnitina exhibía menor capacidad de unión y una mayor constante de disociación. Aunque en nuestro estudio no se midió el contenido miocárdico de carnitina, es razonable concluir que los mayores niveles séricos de carnitina en pacientes con MCH derivan de una menor captación en el miocardio o de un mayor egreso de carnitina libre hacia la sangre a causa de las alteraciones miocárdicas.

Junto con el diagnóstico morfológico convencional, la evaluación metabólica del miocardio es esencial para distinguir la MCH de la ECH. Los niveles séricos de carnitina reflejan las diferencias entre MCH y ECH en la magnitud del deterioro del metabolismo miocárdico de los ácidos grasos, lo cual puede contribuir al diagnóstico diferencial.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2002

► Recepción: 31/1/2001 ► Aprobación: 19/6/2001

Para socios y suscriptores de SIIC

- Artículo ampliado en español / portugués
- Artículo completo en inglés
- Autoevaluación de la lectura
- Consultas al autor
- copias impresas, [enviarlo](#) a colegas

La información **resaltada** consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat024/01621019.htm>

■ Bibliografía

1. Regitz V, Fleck E. Role of carnitine in heart failure. In L-carnitine and its role in medicine: from function to therapy (Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G eds) 1992; pp295-323, Academic press.
2. Nakamura T, Sugihara H, Kinoshita N, et al. Serum carnitine concentrations in patients with idiopathic cardiomyopathy: relationship with impaired myocardial fatty acid metabolism. Clin Sci 1999; 97: 493-501.
3. Shapiro LM, McKenna WJ. Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a two-dimensional echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1983; 2: 437-444.

✖ **N. de R.:** A solicitud del lector, SIIC remite la bibliografía citada que por falta de espacio no se pudo publicar. Dirigirse a relacion@siicsalud.com

Efecto protector renal de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Departamento de Medicina Renal, University of Queensland at Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Queensland, Australia

Dr. David Wayne Johnson Profesor Asociado, Director Adjunto de Medicina Renal, Departamento de Medicina Renal, University of Queensland at «Princess Alexandra» Hospital, Brisbane, Queensland, Australia
En colaboración con el doctor David Alan Vessey.

La información **resaltada** consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat028/02513003.htm>

Curriculum vitae del autor	Resumen español / portugués / inglés / idioma del autor
Autor en SIIC Data Base / Medline	Palabras clave en español / portugués / inglés
Tema principal en SIIC Data Base	Especialidad principal / Especialidades relacionadas

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina reducen el nivel local de angiotensina II y evitan la acción fibrogénica de la ciclosporina en este modelo de nefrotoxicidad.

El bloqueo farmacológico de la angiotensina II por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) categóricamente atenúa la disfuncionalidad renal y las lesiones tubulointersticiales en un amplio grupo de modelos experimentales de enfermedad renal, como nefrectomía subtotal, diabetes inducida por estreptozotocina, obstrucción ureteral unilateral crónica, nefrosis por el aminoglucósido puromicina y nefrotoxicidad por ciclosporina A (CyA).¹ La eficacia clínica para retardar la progresión del daño renal también ha sido demostrada en pacientes con diabetes tipos 1 y 2, nefropatía por CyA y otras formas de enfermedad renal crónica no diabética.²⁻⁵ Inicialmente, los efectos beneficiosos de los IECA y los ARA se atribuyeron a la reducción de la presión arterial sistémica o glomerular. Sin embargo, también se sugirió la participación de mecanismos no hemodinámicos por la demostración del efecto favorable del bloqueo de la angiotensina II en ausencia de descenso de la presión arterial^{6,7} así como también por el aparente mayor beneficio de los IECA en comparación con otros esquemas antihipertensivos, a pesar de reducciones equivalentes de la presión arterial.⁴ Otros estudios revelaron un efecto renoprotector de los IECA aun después del ajuste estadístico según la disminución de la presión arterial.^{5,8} En modelos experimentales de lesión renal crónica tales como la nefropatía por CyA, numerosos estudios demostraron una clara disociación entre los parámetros hemodinámicos intrarrenales y el efecto protector del bloqueo de la angiotensina II sobre la fibrosis intersticial.^{9,10} Estas acciones directas, no hemodinámicas, probablemente estén relacionadas con la inhibición de la generación local de angiotensina II porque los ARA se acompañan de beneficio equivalente o casi equivalente en la nefropatía por CyA y otros modelos experimentales de nefropatía. El tubulointersticio cortical renal es el sitio más probable del efecto directo ya que la patología de esta región es el factor predictivo más fuerte de progresión renal.¹¹ Además, se ha visto que las células de los túbulos proximales (PTC) y los fibroblastos de la corteza renal (CF) expresan todos los componentes del sistema renina-angiotensina.¹² Más aún, cuando se midieron los niveles de angiotensina II en la luz de los túbulos, se encontró que eran 1 000 veces más altos que los niveles en plasma.¹² Las observaciones

sugieren la existencia de un sistema activo de renina-angiotensina que actúa en túbulos e intersticio, el cual parece estar regulado en forma independiente del eje sistémico y que potencialmente podría contribuir en la fisiopatología de la enfermedad renal crónica.

Recientemente realizamos una serie de experimentos de laboratorio usando un modelo in vitro de nefrotoxicidad por CyA que brindó la primera evidencia clara de que el efecto renoprotector de los IECA se debe, en parte, a la modulación directa del sistema renina-angiotensina local tubulointersticial.¹³ Los cultivos primarios de PTC y CF se obtuvieron de corteza renal normal y se incubaron durante 24 a 48 horas con concentraciones farmacológicamente relevantes de CyA (0 a 1 000 ng/ml) en presencia o ausencia de enalaprilato en concentración de 1 µmol/l. Este modelo de cultivo replicó los hallazgos clínicos y patológicos de la nefrotoxicidad por CyA, ya que hubo evidencia clara de vacuolización celular, alteración de la viabilidad, atrofia tubular, reducción del intercambio apical de sodio e hidrógeno y aumento de la matriz extracelular por depósito de colágeno y fibronectina^{14,15} La ventaja diferencial de este sistema sobre los modelos *in vivo* es que permite valorar el impacto de la intervención farmacológica en ausencia de otros factores de confusión existentes en el modelo animal, como modificaciones secundarias hemodinámicas, neurales y hormonales. Además, los modelos animales disponibles de nefrotoxicidad por CyA no son enteramente satisfactorios ya que se requiere la combinación de dosis muy altas de CyA (10 a 20 mg/kg/día) y, concomitantemente, la depleción intensa de sales para la inducción de la lesión.¹⁶ En nuestros experimentos iniciales in vitro encontramos que las PTC y las CF producían cantidades apreciables de angiotensina II en condiciones iniciales y que la CyA aumentaba aún más su nivel. La observación de que la CyA activa el sistema local de renina-angiotensina está avalada por un estudio previo en 17 individuos que recibieron trasplante de riñón; en estos pacientes se constató una reducción sustancial en el número de células con expresión de renina en las biopsias que siguieron al reemplazo de CyA por azatioprina.¹⁰ Más aún, cuando agregamos enalaprilato a nuestro sistema in vitro no sólo constatamos que el IECA suprime la producción de angiotensina II sino que también inhibe marcadamente los efectos estimulatorios de la CyA sobre la secreción de colágeno y fibronectina por las CF, lo cual sugiere un efecto directo antifibrótico sobre las células intersticiales.

Como ya habíamos observado que la CyA promueve el depósito de matriz extracelular a través de la inducción de la liberación paracrina de factor estimulante de crecimiento beta (TGFβ) y factor de crecimiento derivado de plaquetas

(PDGF) a partir de las PTC cercanas,¹⁷ evaluamos la posibilidad de que los IECA pudieran directamente antagonizar la fibrosis intersticial mediante la modulación de la red paracrina de citoquinas inductoras de fibrosis en la corteza renal. Cuando se incorporó enalaprilato al modelo de cultivo, observamos una marcada supresión de la secreción de TGF β (inicial e inducida por CyA) por parte de las PTC. El IECA también tendió a reducir la secreción de PDGF inducida por CyA, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los resultados sugirieron que el enalaprilato reduce la fibrogénesis tubulointersticial por acción directa sobre los CF y por la reducción en la liberación paracrina de TGF β a partir de las células tubulares circundantes. Estudios posteriores en obstrucción ureteral unilateral, enfermedad renal hipertensiva y nefropatía diabética confirmaron los hallazgos al demostrar que la propiedad renoprotectora de los IECA está mediada por efecto directo, no hemodinámico, que incluye la liberación de TGF β .¹⁸ Más aún, otros estudios in vitro revelaron que la administración de angiotensina II estimulaba directamente la proliferación intersticial de fibroblastos y la síntesis de colágeno así como la secreción de TGF β en túbulos proximales.¹⁹

La evidencia en conjunto indica que, además del descenso de la presión arterial sistémica y glomerular, los IECA y ARA retardan la progresión de la lesión renal actuando directamente sobre el sistema local de renina-angiotensina con lo cual se revierte la fibrosis intersticial. La idea de un papel más amplio de la angiotensina II -como factor fibrogénico y péptido vasoactivo- también ha sido avalada por otros estudios realizados en corazón y lecho vascular, los cuales involucraron el efecto no hemodinámico de los IECA sobre el sistema tisular de renina-angiotensina como un factor fundamental en la prevención de la fibrosis orgánica y de la alteración funcional.²⁰ La comprensión de los mecanismos por los cuales los IECA y los ARA atenúan la progresión de la nefropatía a través de la regulación directa de la red de citoquinas y factores de crecimiento permitirá el desarrollo de drogas más específicas que tengan como blanco la actividad fibrogénica y, por lo tanto, con posibilidad de aumentar el efecto protector renal, en patologías crónicas del riñón.

Reconocimiento

Este trabajo fue financiado por la Fundación para la Investigación y Desarrollo del Hospital «Princess Alexandra» y el Consejo de Investigación Médica y Salud Nacional.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2002

► Recepción: 2/4/2002 ► Aprobación: 14/5/2002

Para socios y suscriptores de SIIC

Artículo ampliado en [español](#) / [portugués](#)

[Artículo completo en inglés](#)

[Autoevaluación de la lectura](#)

[Consultas al autor](#)

[copias impresas](#), [enviarlo a colegas](#)

La información **resaltada** consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat028/02513003.htm>

■ Bibliografía

1. Johnson DW (2001). Growth factors in progressive renal disease. *Nephrology* 5: 251-261.
2. Harris DCH, Johnson DW, Nankivell B, Gillin A, Mathew T, Nicholls K (2002). Prevention of progressive renal disease. In: *CARI Guidelines*. Excerpta Medica Publications, Sydney.
3. Giatras I, Lau J, Levey AS (1997). Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann. Intern. Med.* 127: 337-345.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I (2001). Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 345: 851-860.
5. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S (2001). Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 345: 861-869.
6. Ishidoya S, Morrissey J, McCracken R, Reyes A, Klahr S (1995). Angiotensin II receptor antagonist ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.* 47: 1285-1294.
7. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P (2001). The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 345: 870-878.
8. Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF (1993). Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann. Intern. Med.* 118: 129-138.
9. Burdman EA, Andoh TF, Nast CC, Evan A, Connors BA, Coffman TM, Lindsley J, Bennett WM (1995). Prevention of experimental cyclosporin-induced interstitial fibrosis by losartan and enalapril. *Am. J. Physiol.* 269: F491-9.
10. Hannedouche TP, Natov S, Boitard C, Lacour B, Grunfeld JP (1996). Angiotensin converting enzyme inhibition and chronic cyclosporine-induced renal dysfunction in type 1 diabetes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 11: 673-678.
11. Bohle A, Mackensen Haen S, von Gise H (1987). Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney: a morphometric contribution. *Am. J. Nephrol.* 7: 421-433.
12. Burns KD, Homma T, Harris RC (1993). The intra-renal renin-angiotensin system. *Semin. Nephrol.* 13: 13-30.
13. Johnson DW, Saunders HJ, Vesey DA, Qi W, Field MJ, Pollock CA (2000). Enalaprilat directly ameliorates in vitro cyclosporin nephrotoxicity in human tubulointerstitial cells. *Nephron* 86: 473-481.
14. Johnson DW, Saunders HJ, Field MJ, Pollock CA (1999). Fibrogenic effects of cyclosporin A on the tubulointerstitium: role of cytokines and growth factors. *Exp. Nephrol.* 7: 470-478.
15. Johnson DW, Saunders HJ, Johnson FJ, Huq SO, Field MJ, Pollock CA (1998). Cyclosporin exerts a direct fibrogenic effect on human tubulointerstitial cells: roles of IGF-I, TGF β , and PDGF. *J. Pharm. Exp. Ther.* 289: 535-542.
16. Pichler RH, Franceschini N, Young BA, Hugo C, Andoh TF, Burdman EA, Shankland SJ, Alpers CE, Bennett WM, Couser WG, et al (1995). Pathogenesis of cyclosporine nephropathy: roles of angiotensin II and osteopontin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 6: 1186-1196.
17. Johnson DW, Saunders HJ, Baxter RC, Field MJ, Pollock CA (1998). Paracrine stimulation of human renal fibroblasts by proximal tubule cells. *Kidney Int.* 54: 747-757.
18. Wolf G (1998). Link between angiotensin II and TGF-beta in the kidney. *Miner. Electrolyte Metab* 24: 174-180.
19. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Egido J (2000). ACE inhibitors and AT(1) receptor antagonists-beyond the haemodynamic effect. *Nephrol. Dial. Transplant.* 15: 561-565.

✉ **N. de R.:** A solicitud del lector, SIIC remite la bibliografía citada. Dirigirse a relacion@siicsalud.com

Trasplante prenatal de células pluripotenciales y terapia génica

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario, Basilea, Suiza



Dr. Daniel V. Surbek

Profesor Adjunto, Departamento de Obstetricia y Ginecología, University Hospital, Basilea, Suiza
En colaboración con el doctor Wolfgang Holzgreve.

La información **resaltada** consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat028/02507024.htm>

Curriculum vitae del autor

Autor en [SIIC Data Base](#) / [Medline](#)

Tema principal en [SIIC Data Base](#)

Resumen [español](#) / [portugués](#) / [inglés](#) / idioma del autor

Palabras clave en [español](#) / [portugués](#) / [inglés](#)

Especialidad [principal](#) / Especialidades [relacionadas](#)

El trasplante prenatal de células precursoras hematopoyéticas constituye una potencial solución para numerosas enfermedades congénitas, pero hasta la fecha sólo ha cristalizado resultados en el tratamiento de las enfermedades inmunológicas.

Durante los últimos 25 años se han hecho grandes progresos en el diagnóstico prenatal de enfermedades congénitas utilizando técnicas no invasivas e invasivas. Muchas enfermedades congénitas pueden ser ahora diagnosticadas tempranamente en el embarazo a nivel molecular tomando muestras de las vellosidades coriales. Sin embargo, si una enfermedad congénita grave es diagnosticada al inicio de la gestación, muchos padres optan por la interrupción del embarazo dado que no existe una opción terapéutica efectiva. El trasplante prenatal de células pluripotenciales hematopoyéticas (CPH) es una opción promisoriosa para tratar con éxito a los fetos afectados por enfermedades genéticas, incluyendo en ellas a los trastornos hematológicos, inmunológicos y metabólicos. Recientemente se ha logrado el éxito clínico. Este, sin embargo, se limita a las enfermedades en las cuales el feto presenta una inmunodeficiencia grave. Este artículo pretende brindar una visión global de la experiencia en animales y humanos, y ayudar a identificar las estrategias que permitirán vencer los obstáculos existentes.

Bases del trasplante intrauterino

El trasplante posnatal de células pluripotenciales hematopoyéticas constituye un tratamiento exitoso para muchas enfermedades genéticas del sistema hematopoyético e inmunológico, así como para ciertas tesarismosis. Sin embargo, la falta de un donante HLA-compatible, el rechazo del trasplante (enfermedad injerto *versus* huésped) y la morbilidad asociada con la mieloablación e inmunosupresión representan desventajas mayores. Más aún, la enfermedad a menudo conduce a un daño orgánico preexistente adquirido durante la vida prenatal.

La fisiología del desarrollo de los sistemas hematopoyético e inmunológico en el feto humano ofrece una oportunidad teórica de solucionar estos problemas mediante el trasplante prenatal de células pluripotenciales:¹

- Durante la gestación temprana, hasta el final del primer trimestre, el feto es inmunológicamente inmaduro, lo cual obvia teóricamente la necesidad de lograr coincidencia HLA respecto de las células del donante y de obtener la inmunosupresión del receptor. La tolerancia donante-específica puede ser inducida en el feto por mecanismos tales como la delección clonal, la cual se halla regulada por el microambiente tímico fetal.

- La ontogénesis hematopoyética se caracteriza por una secuencia cronológica de cambio de sitios desde el saco vitelino y la región mesonéfrica aorto-gonadal hasta el hígado fetal durante las primeras etapas de la gestación, y posteriormente hacia la médula ósea fetal. Antes del segundo trimestre del embarazo, la médula ósea se encuentra relativamente vacía, permitiendo el poblamiento medular por parte de las células de donante sin la necesidad de efectuar mieloablación previa al trasplante.
- Una ventaja adicional es el ambiente estéril y protector del medio intrauterino.

Si el trasplante intrauterino de células precursoras se lleva a cabo exitosamente, éste tiene la facultad potencial de prevenir el desarrollo de daños orgánicos prenatales irreversibles provocados por la enfermedad. En general, cada enfermedad susceptible de ser tratada mediante trasplante medular posnatal, y que pueda ser diagnosticada antes del nacimiento, es potencialmente pasible de tratamiento a través del trasplante intrauterino de células hematopoyéticas pluripotenciales.

Experiencia clínica

Hasta la fecha se han informado casi 40 casos de trasplante de CHP, un tercio de los cuales ha sido llevado a cabo para tratar enfermedades del sistema inmune, incluyendo inmunodeficiencia combinada severa (SCID) o la enfermedad granulomatosa crónica.² Los restantes casos incluyeron fetos afectados por isoimmunización Rh, hemoglobinopatías o enfermedades de depósito (por ejemplo, el síndrome de Hurler). Se utilizaron diferentes fuentes de células pluripotenciales de donante (médula ósea materna, paterna o de hermanos, y células de hígado fetal) con o sin depleción de células T/enriquecimiento de células CD34+. La edad gestacional de los receptores oscilaba entre las doce y las treinta semanas, y en algunos casos se efectuaron trasplantes múltiples. Se obtuvo adaptación clínicamente significativa de los trasplantes en fetos afectados por deficiencias severas del sistema inmune. Dos informes recientes de fetos con SCID vinculado al cromosoma X demostraron el éxito del tratamiento, por observarse en ambos quimerismo dividido persistente (células de donante T y NK, y células B del huésped) luego del nacimiento, y porque no necesitaron mayores tratamientos.^{3,4} En contraste, no se obtuvo adaptación estable o clínicamente significativa de los trasplantes en fetos inmunocompetentes, pese a que pudo demostrarse microquimerismo y tolerancia donante-específica en algunos casos.

En síntesis, no se ha podido lograr hasta la fecha una adaptación estable de los injertos en huéspedes inmunológicamente competentes sin mieloablación. Esto puede deberse a la falta de ventajas competitivas de las células hematopoyéticas de donante sobre las células huésped en los nichos de la médula ósea, o puede ser atribuible al re-

chazo del injerto por parte del huésped, por ejemplo, a través de las células NK.

Estrategias recientes

Las estrategias actuales para mejorar la adaptación de las células de donante se basan en la mayor comprensión de la biología de los trasplantes intrauterinos, obtenida de los experimentos en animales y la experiencia con humanos.

Cronología del trasplante. Este es un aspecto importante en fetos inmuno competente. La edad gestacional a la cual se cree que el feto es inmunoincompetente, y por tanto incapaz de rechazar la antígenos extraños, es antes de las catorce semanas, y aún antes.

Fuentes de células pluripotenciales. Cierta evidencia sugiere que las células pluripotenciales fetales del hígado fetal o de la médula ósea fetal pueden ser mejores que las provenientes de fuentes adultas tales como la médula ósea o sangre periférica. Existen, sin embargo, impedimentos mayores que involucran la utilización del hígado fetal o las células de médula ósea, incluyendo aspectos éticos, el riesgo de infección en el receptor y la limitada cantidad de células disponibles del mismo donante. La sangre de cordón umbilical es una importante fuente de células fetales que posee, además, otras favorables características.⁵

Dosis de células de donante. En el modelo fetal de oveja existe un incremento dosis dependiente del nivel de aceptación del injerto, que parece alcanzar una meseta por encima de cierta dosis. Sin embargo, la evidencia obtenida de los experimentos de trasplantes posnatales en ratones sugieren que grandes dosis de células de donante pueden ser beneficiosas porque incluso podrían desplazar a las células huésped de sus nichos en la médula ósea. Recientemente, esta estrategia resultó exitosa en el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo VII neonatal en ratones que habían sido trasplantados con una megadosis de células pluripotenciales sin mieloablación. Aún más, especialmente en casos de injertos administrados en altas dosis, el número de células T de donante resulta crítico: mientras que dosis demasiado altas pueden conducir a enfermedad injerto *versus* huésped perinatal, una cierta cantidad titulada de células T de donante puede actuar como ayuda para lograr la aceptación del injerto, tal como ha sido demostrado recientemente en primates. En los humanos, los trasplantes repetidos intrauterinos, separados entre sí por intervalos de una o dos semanas, han sido utilizados exitosamente y proporcionan más apoyo en favor de la adaptación competitiva y la proliferación de las células hematopoyéticas de donante dentro del microambiente estromal del huésped.

Vía de administración. No está claro si la inyección endovenosa, más que la intraperitoneal, logra una presencia mayor de células donantes en el microambiente hematopoyético del órgano blanco en el hígado fetal y la médula. Aunque sea más favorable, la vía endovenosa utilizada antes de las doce semanas de gestación presenta problemas técnicos mayores,⁶ por lo que la vía de intraperitoneal es preferida por la mayoría de los investigadores. Sin embargo,

se desconoce en qué medida las células trasplantadas ingresan a la circulación y alcanzan el órgano blanco.

Modificación del injerto (mediante cotrasplante de células del estroma donante-específicas y/o factores de crecimiento). Esta estrategia se basa en la asunción de que la interacción entre las células hematopoyéticas y las células del estroma, la cual es necesaria para la adaptación al huésped así como para la proliferación de las CHP, se encuentra -al menos en parte- restringida a las células HLA compatibles. Las células del estroma cotrasplantadas del mismo donante mejorarían de este modo el apoyo a las células hematopoyéticas del donante. Se ha confirmado en la actualidad en el modelo fetal alogénico de oveja que el cotrasplante mejora persistentemente la aceptación de los injertos de células donantes así como el nivel de células donantes circulantes en el receptor.⁷ La adición de factores de crecimiento hematopoyéticos específicos para mejorar la aceptación de los trasplantes de células de donante puede ser una opción, la cual ha sido avalada por evidencias experimentales recientes.

Condicionamiento fetal. El propósito del condicionamiento fetal es proveer una ventaja selectiva a las células de donante mediante la supresión de la interacción entre las células hematopoyéticas y las del estroma, utilizando una ablación «mínima» de la hematopoyesis del huésped antes del trasplante. La evidencia experimental sugiere que el agregado de anticuerpos bloqueantes específicos con el fin de mejorar la aceptación de los injertos de células de donante puede ser una opción válida para mejorar la capacidad competitiva de las células de donante.⁸ En los ratones, puede lograrse la adaptación de los injertos de células pluripotenciales no apareadas según el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), así como tolerancia a la inducción sin utilizar un régimen ablativo, empleando un bloqueo coestimulador simultáneo mediante la administración de anti-CD 154 monoclonal y anticuerpos anti-CTLA4IgG que conduce a la delección clonal periférica y central. Los inmunosupresores tales como los glucocorticoides, las globulinas anti-timocito (ATG), la ciclosporina, los regímenes a bajas dosis de citotóxicos o la irradiación pueden resultar exitosos en cuanto al mejoramiento de la adaptación de las células de donante.⁹ Existen al respecto datos recientes provenientes de experimentos con primates utilizando betametasona intraperitoneal y ATG antes del trasplante intrauterino. Sin embargo, los efectos colaterales tóxicos o teratogénicos de algunos de estos agentes pueden ser un obstáculo para su uso en el feto que se encuentra en rápido desarrollo, especialmente durante el primer trimestre.

Microquimerismo, inducción de tolerancia y refuerzo posnatal. Se ha logrado un microquimerismo persistente en varios modelos animales así como en seres humanos luego del trasplante intrauterino de células pluripotenciales. Se ha observado asimismo tolerancia donante-específica en seres humanos *in vitro*, así como *in vivo* en ratones y primates. Como sugieren los datos de otros estudios preclínicos, la tolerancia inducida antes del nacimiento puede ser utilizada para lograr el refuerzo posnatal del trasplante de células

pluripotenciales del mismo donante con acondicionamiento mínimo o sin él. Pese a que la evidencia reciente cuestiona el valor clínico de este enfoque, algunos estudios muestran actualmente que aun adaptaciones mínimas de los injertos con bajos niveles de quimerismo pueden conducir a un efecto terapéutico por sobreexpresión de la enzima faltante, como ha sido demostrado recientemente en el modelo de mucopolisacaridosis tipo VII del ratón.

Terapia génica fetal

Este es un enfoque completamente diferente para derribar las importantes barreras existentes en cuanto al trasplante prenatal de células pluripotenciales alogénicas. Dos estrategias diferentes para la transferencia de genes están siendo investigadas en la actualidad:

- **Terapia génica ex vivo.** Esta estrategia implica el trasplante autólogo de células pluripotenciales transducidas *in vitro*. Ha sido llevada a cabo recientemente con éxito en la SCID del neonato.¹⁰
- **Terapia génica in vivo.** La otra posibilidad es transferir un vector portador de genes al feto. Esto último fue realizado con éxito en fetos de oveja.¹¹

Pese a que la terapia génica fetal podría llegar a ser un tratamiento prenatal exitoso para muchas enfermedades,¹² deben sortearse barreras importantes inherentes a la terapia génica en general, principalmente en lo concerniente a la transducción eficiente de las CHP y la expresión a largo plazo de los genes. Además, con la administración directamente al feto del vector transportador de genes, tanto la transducción de la línea germinal como la transducción de células maternas por vía transplacentaria pueden teóricamente tener lugar y deben ser excluidas. Antes de utilizar la terapia génica fetal en el ser humano, esas dos cuestiones han de ser resueltas, al menos parcialmente, así como los aspectos éticos emergentes.¹³

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2002

► Recepción: 2/4/2002 ► Aprobación: 6/5/2002

Para socios y suscriptores de SIIC

Artículo ampliado en español / portugués

Artículo completo en inglés

Autoevaluación de la lectura

Consultas al autor

copias impresas, enviarlo a colegas

La información **resaltada** consúltela en

<http://www.siicsalud.com/dato/dat028/02507024.htm>

■ Bibliografía

1. Surbek DV, Holzgreve W, Nicolaidis KN. Hematopoietic stem cell transplantation and gene therapy in the fetus: Ready for clinical use? Hum Reprod Update 2001; 7: 85-91

2. Flake AW, Zanjani ED. In utero hematopoietic stem cell transplantation: ontogenetic opportunities and biologic barriers. Blood 1999; 94: 2179-91

3. Flake AW, Roncarolo MG, Puck JM et al. Treatment of X-linked severe combined immunodeficiency by in utero transplantation of paternal bone marrow. New Engl J Med 1996; 335: 1806-10

4. Wengler GS, Lanfranchi A, Frusca T et al. In-utero transplantation of parental CD34 haematopoietic progenitor cells in a patient with X-linked severe immunodeficiency (SCIDX1). Lancet 1996; 348: 1484-7

5. Surbek DV, Holzgreve W, Jansen W et al. Quantitative immunophenotypic characterization, cryopreservation, and enrichment of second and third trimester human fetal cord hematopoietic stem/progenitor cells. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1228-33

6. Surbek DV, Tercanli S, Holzgreve W. Transabdominal first trimester embryofetoscopy as potential approach to early in utero stem cell transplantation and gene therapy. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 15: 302-7

7. Almeida-Porada G, Flake AW, Glimp HA et al. Cotransplantation of stroma results in enhancement and early expression of donor hematopoietic stem cells in utero. Exp Hematol 1999; 27: 1569-75

8. Zanjani ED, Flake AW, Almeida-Porada G et al. Homing of human cells in fetal sheep model: modulation by antibodies activating or inhibiting very late activation antigen-4-dependent function. Blood 1999; 94: 2515-22

9. Shields LE, Gaur L, Andrews R. Fetal immune suppression as adjunctive therapy for in utero hematopoietic stem cell transplantation in non-human primates. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: S78

10. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nussbaum P, Selz F, Hue C, Certain S, Casanova JL, Bouso P, Deist FL, Fisher A. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. Science 2000; 288: 669-672

11. Porada CD, Tran N, Eglitis M et al. In utero gene therapy: transfer and long-term expression of the bacterial neo(r) gene in sheep after direct injection of retroviral vectors into preimmune fetuses. Hum Gene Ther 1998; 20: 1571-85

12. Zanjani ED, Anderson WF. Prospects for in utero human gene therapy. Science 1999; 285: 2084-8

13. Caplan AL, Wilson JM. The ethical challenges of in utero gene therapy. Nat Genet 2000; 24: 107

Ablación de la fibrilación auricular

Sección de Electrofisiología y Marcapasos, Departamento de Medicina Cardiovascular,
The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, EE.UU.



Dr. Nassir
Marrouche

Co-Director de la Sección de Electrofisiología y Marcapasos, Departamento de Medicina Cardiovascular, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, EE.UU.

En colaboración con los doctores Eduardo Saad y Andrea Natale.

La información **resaltada** consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat027/02118003.htm>

Curriculum vitae del autor

Autor en **SIIC Data Base / Medline**

Tema principal en **SIIC Data Base**

Resumen español / portugués / **inglés** / idioma del autor

Palabras clave en español / portugués / **inglés**

Especialidad **principal** / Especialidades **relacionadas**

La aislación eléctrica de los focos ectópicos ubicados en las venas pulmonares mediante la realización de lesiones lineales dirigidas por mapeo tridimensional (CARTO), el aislamiento circunferencial de la vena por radiofrecuencia o, más recientemente, el mapeo circunferencial de la vena pulmonar son métodos eficaces para el tratamiento de la fibrilación auricular.

La fibrilación auricular es la arritmia más común en la práctica clínica, con una prevalencia global en la población general de 0.4%.¹ El tratamiento inicial de la fibrilación auricular se encamina hacia la revisión y mantenimiento del ritmo sinusal, generalmente con la adición de una terapia antiarrítmica. Sin embargo, aun el mejor tratamiento antiarrítmico se asocia con sólo un 50-60% de éxito en cuanto al mantenimiento del ritmo sinusal al cabo de un año, junto con efectos colaterales significativos tales como la pro arritmia, toxicidad farmacológica y un posible aumento de la mortalidad.² La ablación por catéter del nódulo auriculoventricular seguida de la implantación de un marcapasos puede resultar eficaz para facilitar el control ventricular, aunque la sístole auricular no se recupera y el riesgo de tromboembolismo no se modifica.

A medida que la comprensión de los mecanismos de las arritmias progresa, lo hace también la capacidad para tratarlas con intervenciones basadas en el uso de catéteres.² Según hemos observado en los últimos años, cada cambio en la comprensión de los mecanismos de la fibrilación auricular ha sido seguido de un avance en las opciones terapéuticas. La hipótesis para la fibrilación auricular sustentada por la teoría de pequeñas ondas^{3,4} condujo al desarrollo del procedimiento quirúrgico «maze» (PM).^{5,6} Mediante la realización de múltiples cicatrices lineales en la aurícula se obtiene la división de la cámara auricular en compartimientos o regiones más pequeñas incapaces de sustentar la fibrilación auricular. Esta técnica, si bien exitosa, requiere de anestesia general y cirugía a corazón abierto. Estas importantes limitaciones han fomentado el desarrollo de PM realizados a través de un catéter.

Se han utilizado una variedad de herramientas para efectuar los PM a través de un catéter, con el fin de lograr lesiones lineales en la aurícula que interrumpen la propagación de las ondas.⁷⁻¹⁰ Han sido considerados varios enfoques, incluyendo lesiones epicárdicas lineales,¹¹ la creación de lesiones lineales sólo del lado derecho,⁷ lesiones lineales tanto del lado izquierdo como del derecho y el uso de varios catéteres «propietarios». Se ha sugerido la utilización del mapeo electroanatómico tridimensional para facilitar la ubicación de las cicatrices lineales y asegurarles continuidad.^{12,13} Dado el riesgo de accidente cerebrovascular inherente a la

ablación del lado izquierdo, hubo interés inicialmente en la ablación exclusivamente del lado derecho.^{9,10,14} El entusiasmo inicial fue decreciendo debido a los escasos resultados globales y el largo tiempo insumido por el procedimiento. En la actualidad, pese a la utilización de una variedad de catéteres especialmente diseñados para lograr lesiones lineales, este tratamiento ha sido casi abandonado.

La idea de que la fibrilación auricular podría originarse en un foco único que efectúe descargas rápidamente fue sugerida por primera vez por Scherf.¹⁵ Sin embargo, no fue hasta nuestros días que el concepto recibió mayor atención. Tenemos actualmente evidencias de que, además del sustrato necesario para las pequeñas ondas múltiples, existe un foco de rápidas descargas que inicia la fibrilación auricular en la mayoría, si no en todos, los casos. Esta idea se basa en el trabajo pionero de Haisaguerre y colaboradores,¹⁶ quienes demostraron que en algunos pacientes existen descargas ectópicas auriculares dentro de las venas pulmonares que son responsables del inicio de los paroxismos espontáneos de la fibrilación auricular. Este hallazgo allanó el camino para el desarrollo de diferentes tratamientos basados en la utilización de catéteres. Nació la idea de la ablación selectiva del foco ectópico.

Haisaguerre y colaboradores describieron su experiencia con los primeros 45 pacientes en un destacado estudio publicado en 1998.¹⁶ De los 45 pacientes, ellos encontraron un punto único de origen de las descargas ectópicas auriculares en 29 pacientes, dos puntos en 9 pacientes y tres o cuatro puntos en 7 pacientes, sobre un total de 69 focos. Uno de los focos se encontraba en la parte posterior de la aurícula izquierda y 3 en la aurícula derecha, aunque la mayoría (94%) se originaban en las venas pulmonares. De estos últimos, casi la mitad provenían de la vena superior izquierda, un tercio de la vena superior derecha y el resto de las venas inferiores, especialmente de la vena inferior izquierda. El 62% de los pacientes no tuvieron recurrencias de su fibrilación auricular durante el seguimiento de 8 ± 6 meses posteriores a la ablación.

Natale y colaboradores informaron sus resultados con 48 pacientes que fueron sometidos a ablación focal de su fibrilación auricular.¹⁷ Todos los pacientes habían padecido fibrilación auricular persistente o crónica refractaria a los fármacos por una mediana de 3 años (rango: 1 a 6 años). En casi 2/3 de los pacientes, el sitio de activación más temprana de las descargas ectópicas auriculares provenía de las venas pulmonares, predominando la vena superior izquierda. Sin embargo, en 37% de los pacientes la activación más temprana ocurría en la aurícula derecha, principalmente en la *crista terminalis* alta y media. Durante el seguimiento, el ritmo sinusal fue satisfactoriamente mantenido en 40 pacientes (83%), pero sólo 4 pacientes (8%) conservaron el ritmo sinusal sin farmacoterapia. Un paciente experimentó un ataque de isquemia transitoria 5 días después de la ablación. Se han desarrollado dos estrategias principales para mapear y eliminar los focos ubicados en las venas pulmo-



Figura 1. Aislamiento de la vena superior pulmonar izquierda utilizando energía ultrasónica emitida a través del balón (sistema CUVA).

nares: la ablación focal dirigida hacia focos simples o múltiples ubicados en el tronco de la vena pulmonar arritmógena o la aislación eléctrica de la vena pulmonar mediante lesiones circunferenciales al vaso.

Se ha sugerido en la actualidad que es útil realizar el aislamiento de la vena pulmonar mediante lesiones segmentarias efectuadas en el sitio donde se identifique la más temprana conducción a través de la técnica de mapeo circunferencial.¹⁶ Hemos intentado la técnica de aislación en nuestra institución con tres diferentes enfoques, que comprenden:

- Lesiones guiadas por un sistema de mapeo tridimensional no fluoroscópico (CARTO).¹⁸
- Aislamiento circunferencial mediante energía ultrasónica emitida a través del balón¹⁹ (figura 1).
- Más recientemente, mapeo circunferencial de las venas pulmonares.

Los resultados agudos y crónicos con la aplicación de cada uno de los tres enfoques se muestran en la tabla 1.

La aislación general con el método CARTO y los ultrasonidos aplicados por catéter a través del balón lograron resultados similares. Sin embargo, la estenosis de la vena pulmonar fue mayor en el grupo tratado con CARTO. Los resultados más prometedores fueron conseguidos con el mapeo circular. Mediante este recurso, 220 pacientes (172 hombres, edad media 54 ± 11 años) con fibrilación auricular paroxística (117 pacientes), persistente (32 pacientes) o crónica (71 pacientes; duración = 5 ± 3 años) fueron tratados mediante ablación a través de un catéter. Todas las drogas antiarrítmicas (3 ± 1 drogas) fueron discontinuadas antes de la ablación un tiempo equivalente a 5 veces la vida media. Inmediatamente antes del procedimiento se efectuaba una ecocardiografía transesofágica a todos los pacientes. Dos meses después del procedimiento se realizaba una tomografía helicoidal.

Ciento tres pacientes demostraron en el laboratorio de electrofisiología un ritmo sinusal, 106 tenían fibrilación auricular y 11 aleteo/fibrilación auricular. La tabla 2 ilustra las características de los pacientes.

Ectopias en las venas pulmonares

Se mapearon en total 341 focos arritmógenos ubicados en las venas pulmonares de 220 pacientes. Esto incluyó 128 venas superiores pulmonares derechas, 137 venas superiores pulmonares izquierdas, 43 venas inferiores pulmonares derechas y 71 venas inferiores pulmonares izquierdas.

Luego de definir la vena pulmonar arritmógena, se colocaba un catéter específico para mapeo circular en la vena pulmonar afectada (figura 2). Los mapeos circular y longitudinal de la misma vena pulmonar parecieron sustentar la conducción espiral de la activación durante el ritmo sinusal y las APC distales al ostium y una más uniforme activación longitudinal en el ostium.

Tabla 1. Resultados de la Clínica Cleveland con diferentes estrategias de ablación.

	Guiados por CARTO	CUVA	Mapeo circular
Pacientes	48	30	220
Seguimiento medio	16 ± 6	12 ± 6	6 ± 4
Éxito agudo	97% (47/48)	77% (23/30)	99% (218/220)
Éxito crónico	59% (28/48)	53% (16/30)	93% (205/220)
Control crónico con antiarrítmicos	29% (14/48)	30% (9/30)	4.5% (10/220)
Sin beneficio o esperando un 2º procedimiento	12.5% (6/48)	17% (5/30)	2.5% (3/115)
Estenosis crónica	35% (17/48)	0%	1.5% (4/220)

CUVA, energía ultrasónica emitida a través del balón.

Tabla 2. Características de los pacientes.

Nº de pacientes	220
Edad (años) media \pm desvío estándar (rango)	54 ± 11 (24-65)
Sexo, varón/mujer	172/48
FA: Px/Pr/C	117/32/71
Duración de la FA, años	5.5 ± 3.6 (0.5-12)
Enfermedad cardíaca estructural, n	24% (46/20)
Enfermedad cardíaca valvular, n	5% (12/220)
Síndrome del seno enfermo	5.5% (12/220)
Diámetro auricular izquierdo, cm	4.2 ± 0.5
Fracción de eyección ventricular izquierda, %	54 ± 7

FA, fibrilación auricular; Px, paroxística; Pr, persistente; C, crónica.

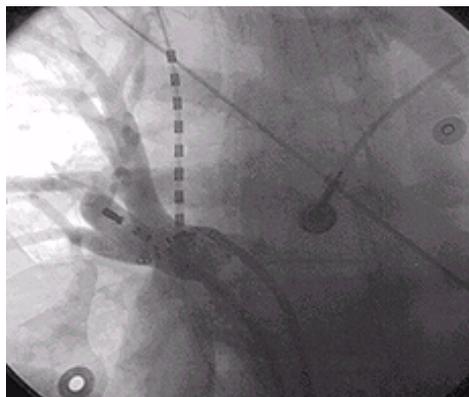


Figura 2. Mapeo circular de la vena distal pulmonar superior derecha.

Aislación distal y del ostium

La aislación distal (> 5 mm de la unión aurícula izquierda-vena pulmonar) se llevó a cabo en los primeros 21 pacientes. Este enfoque fue considerado dado que el catéter circular era más estable cuando se desplegaba distalmente. Las lesiones eran dirigidas al sitio de la vena pulmonar con la más temprana activación registrada con el catéter de mapeo circular en 34 venas pulmonares arritmógenas. Se emitió energía ultrasónica 6 ± 2 mm dentro de la vena superior pulmonar derecha, 5 ± 2 mm dentro de la vena superior pulmonar izquierda, 7 mm en la vena inferior pulmonar derecha y 6 ± 1 mm en la vena inferior pulmonar izquierda. Se necesitaron en promedio 5 ± 2 de estos últimos procedimientos (3 ± 1 minutos) para lograr la aislación distal.

La aislación del ostium se llevó a cabo en 823 venas pulmonares. En los primeros 21 pacientes (34 venas

Tabla 3.

	RUPV	RLPV	LUPV	LLPV	Total
Venas pulmonares distalmente aisladas	14	1	11	8	34
Sectores					
0-4	28%	100%	14%	10%	
5-8	56%	0%	60%	51%	
9-12	11%	0%	22%	35%	
13-16	0%	0%	4%	0%	
Venas pulmonares aisladas a nivel del ostium	220	180	220	203	823
Sectores					
0-4	0%	37%	1%	3%	
5-8	9%	41%	10%	19%	
9-12	22%	20%	10%	30%	
13-16	69%	2%	79%	48%	

RUPV, vena superior pulmonar derecha; RLPV, vena inferior pulmonar derecha; LUPV, vena superior pulmonar izquierda; LLPV, vena inferior pulmonar izquierda.

pulmonares) la aislación ostial fue sólo efectuada en venas aún capaces de iniciar ectopías y fibrilaciones auriculares tras la aislación distal (24 de 34 venas pulmonares). No se intentó la aislación del ostium en una vena superior pulmonar izquierda porque existían evidencias de su oclusión casi completa luego de la ablación distal. En otro paciente, el procedimiento fue interrumpido por evidencias de embolia neurológica antes de lograr la aislación proximal de la vena superior pulmonar derecha. La aislación distal consiguió eliminar los focos ectópicos en 10 venas pulmonares, los cuales iniciaban una fibrilación auricular. Para lograr la aislación del ostium se necesitaron en promedio 15 ± 2 lesiones por radiofrecuencia (10 ± 2 minutos) utilizando un catéter de ablación con punta de 4 mm, 5 ± 2 lesiones de radiofrecuencia (3 ± 1 minutos) empleando un catéter de ablación con punta de 8 mm, y 12 ± 4 lesiones de radiofrecuencia (4.5 ± 2.5 minutos) usando un catéter de ablación frío.

Luego de la aislación distal, aún persistían focos ectópicos iniciadores de fibrilación auricular en las venas pulmonares en 15 (71%) de 21 pacientes. Tras la aislación del ostium no se iniciaron APC generadoras de fibrilación auricular en ninguna vena pulmonar, excepto una, pese a la infusión promedio de isoproterenol a 14.3 ± 4.7 ug/minuto. La aislación de un ostium grande ubicado en una vena superior pulmonar derecha resultó dificultosa, y fue abandonada por la evidencia de embolia neurológica. Los tiempos promedio de los procedimientos y las fluoroscopias fueron de 4.5 ± 1 hora y 89 ± 30 minutos, respectivamente. El tiempo de los procedimientos incluyó el ecocardiograma transesofágico realizado en el laboratorio antes de la ablación. Las aislaciones distal y ostial están representadas en la tabla 3.

El 75% de los pacientes (48 de 75) que necesitaron isoproterenol para la iniciación de las ectopías iniciadoras de fibrilación auricular requirieron tasas de infusión mayores que 10 ug/minuto. Se observaron fibrilaciones auriculares provenientes de otro foco y APC luego de la aislación de la

vena pulmonar primariamente arritmógena en 26 de 115 pacientes (23%) sólo durante la infusión promedio de isoproterenol a 15.2 ± 4.2 ug/minuto (rango = 10-20 ug/minuto). Estas APC arritmógenas se originaban en 4 pacientes en la pared posterior de la aurícula izquierda, en las cercanías de la vena superior pulmonar derecha, en la SVC en otros 4 pacientes, y en una vena pulmonar diferente en 18 pacientes.

La circunferencia ostial de las venas pulmonares fue dividida en 16 secciones basadas en el número máximo de electrodos presentes en el catéter con lazo de 2 cm. Se documentó el número de sectores que mostraban PVP con el catéter circular, donde se emitía la energía de radiofrecuencia para completar la aislación ostial. Se observaron PVP que requirieron ablación en todos los sectores inferoanteriores de los ostiums de las venas superiores pulmonares derechas.

Los sectores superior e inferior de las venas superiores pulmonares izquierdas resultaron críticos para la activación de las venas pulmonares en todos los pacientes. Ningún sector mostró conducción preferencial alrededor de las circunferencias distal y ostial de las venas inferiores pulmonares izquierdas e inferiores derechas. No se observó correlación entre los sectores distal y ostial sometidos a ablación. Para lograr la aislación del ostium fueron necesarias las ablaciones de la totalidad de los 16 sectores en 65% de las venas superiores pulmonares derechas, 76% de las venas superiores pulmonares izquierdas, 45% de las venas inferiores pulmonares izquierdas y el 2% de las venas inferiores pulmonares derechas.

Complicaciones y seguimiento

Los venogramas de las venas pulmonares realizados inmediatamente después de la ablación distal de lesiones mostró más del 50% de reducción del calibre de la vena superior pulmonar derecha en un paciente, de la superior izquierda en 2 pacientes y conjuntamente en las venas pulmonares superior e inferior izquierdas en un paciente. Se observó estrechamiento menor al 25% en 2 venas pulmonares superiores izquierdas y 3 superiores derechas. No se registró estrechamiento luego de la aislación ostial. Las tomografías helicoidales efectuadas a todos los pacientes dos meses después de la aislación de las venas pulmonares mostraron engrosamiento de la pared posterior que se extendía hasta la vena superior pulmonar izquierda que causaba estenosis moderada a intensa (50-60% de estrechamiento) en dos pacientes asintomáticos. En otro paciente se observó estenosis severa (>70% de estrechamiento) de ambas venas pulmonares izquierdas. Dos de estos tres pacientes fueron sometidos a dilatación mediante angioplastia por balón. Un paciente sometido a aislación ostial mostró 50-60% de estrechamiento del ostium durante el período de seguimiento de dos meses. Las terapias anticoagulantes fueron continuadas en dos pacientes que presentaban más del

50% de estrechamiento. Un paciente desarrolló una afasia al término de la ablación, que casi había desaparecido al cabo de 48 horas.

Treinta y un pacientes (14%) tuvieron recurrencia de la fibrilación auricular al cabo de un promedio de seguimiento de 6.3 ± 3.8 meses. Veinticuatro pacientes mostraron recurrencia de la fibrilación auricular dentro de las 2 semanas de la ablación, y dos pacientes luego de tres semanas. Los motivos de la recurrencia fueron la recuperación del ostium de la vena pulmonar (7 pacientes) y un ostium grande en la vena pulmonar (2 en vena inferior pulmonar izquierda y 1 en la superior derecha). Tres pacientes mostraron descargas desde segmentos, los cuales eran silenciosos durante el primer procedimiento mientras estaban en tratamiento crónico con amiodarona. Se logró la aislación exitosa de estos pacientes en un segundo procedimiento. Se encontraron focos iniciadores de fibrilación auricular en 2 pacientes fuera de las venas pulmonares, los que se originaban en la pared posterior de la aurícula izquierda, en la vecindad de la vena superior pulmonar derecha. Diez pacientes respondieron a la farmacoterapia a la que previamente habían sido refractarios.

Después de la ablación, sólo 6 de 220 pacientes mantuvieron su fibrilación auricular pese a las drogas, y fueron programados para nueva ablación.

En conclusión, las tasas de recurrencia de fibrilación auricular halladas tras la ablación han sido muy altas, y la mayoría de los pacientes requirió 2 o más procedimientos para lograr la curación.^{16,20,21} En nuestra experiencia, la ubicación de las lesiones mediante el mapeo circular produjo las probabilidades más altas de cura con el primer procedimiento. Nosotros documentamos casi 14% de recurrencias tempranas asociadas a:

- Una vena pulmonar arritmógena no observada durante la ablación inicial.
- Focos originados en la pared posterior de la aurícula izquierda en las cercanías de la vena superior pulmonar derecha.
- Recuperación de la conducción de las venas pulmonares sometidas a ablación.

La principal ventaja de la aislación con ultrasonidos fue la falta de estenosis de las venas pulmonares. Las imperfecciones de diseño fueron responsables de casi 50% de las recurrencias observadas tras la ablación ultrasónica, las cuales, en caso de ser correctamente resueltas, podrían mejorar la tasa de curación lograda con este sistema. La aislación con el sistema CARTO demostró una tasa inaceptable de estenosis de las venas pulmonares. La ablación guiada por mapeo circular simplificado y facilitó la aislación de las venas pulmonares. Pese a que la aislación distal puede conseguirse mediante lesiones limitadas, parece tener mayor riesgo de estenosis y puede ser efectiva sólo en un tercio de los pacientes. Parece imperativo realizar esfuerzos para crear lesiones sólo en el ostium para evitar o limitar la estenosis de las venas pulmonares, lo cual sigue siendo un problema si uno aplica radiofrecuencia en los sitios donde el catéter circular es más estable.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2002

► Recepción: 19/11/2001 ► Aprobación: 2/1/2002

Para socios y suscriptores de SIIC

- Artículo ampliado en español / portugués
- [Artículo completo en inglés](#)
- [Autoevaluación de la lectura](#)
- [Consultas al autor](#)
- [copias impresas, enviarlo a colegas](#)

La información **resaltada** consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat027/02118003.htm>

■ **Bibliografía**

1. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr., Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978;28:973-7.
2. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation*. 1990;82:1106-16.
3. Moe GK. Evidence for reentry as a mechanism of cardiac arrhythmias. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1975;72:55-81.
4. Moe GK. A conceptual model of atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 1968;1:145-6.
5. Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The development of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;12:2-14.
6. Cox JL, Sundt TM, 3rd. The surgical management of atrial fibrillation. *Annu Rev Med*. 1997;48:511-23.
7. Jais P, Shah DC, Haissaguerre M, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Garrigue S, Barold SS, Le Metayer P, Clementy J. Efficacy and safety of septal and left-atrial linear ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1999;84:139R-146R.
8. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, Chouairi S, Hocini M, Le Metayer P, Roudaut R, Clementy J. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7:1132-44.
9. Haissaguerre M, Marcus FI, Fischer B, Clementy J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5:743-51.
10. Natale A, Leonelli F, Beheiry S, Newby K, Pisano E, Potenza D, Rajkovich K, Wides B, Cromwell L, Tomassoni G. Catheter ablation approach on the right side only for paroxysmal atrial fibrillation therapy: long-term results. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:224-33.
11. Elvan A, Pride HP, Eble JN, Zipes DP. Radiofrequency catheter ablation of the atria reduces inducibility and duration of atrial fibrillation in dogs. *Circulation*. 1995;91:2235-44.
12. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, Riillo M, Calabro MP, Conversano A, Ben-Haim SA, Cappato R, Chierchia S. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation*. 1999;100:1203-8.
13. Schwartzman D, Kuck KH. Anatomy-guided linear atrial lesions for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21:1959-78.
14. Garg A, Finneran W, Mollerus M, Birgersdotter-Green U, Fujimura O, Tone L, Feld GK. Right atrial compartmentalization using radiofrequency catheter ablation for management of patients with refractory atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10:763-71.
15. Scherf D. The mechanism of flutter and fibrillation. *Am Heart J*. 1966;71:273-80.
16. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-66.
17. Natale A, Pisano E, Beheiry S, Richey M, Leonelli F, Fanelli R, Potenza M, Tomassoni G. Ablation of right and left atrial premature beats following cardioversion in patients with chronic atrial fibrillation refractory to antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol*. 2000;85:1372-5.
18. Kanagaratnam L TG, Schweikert R, Pavia P, Bash D, Beheiry S, Lesh M, Niebauer M, Saliba W, Chung M, Tchou P, Natale A. Empirical Pulmonary Vein Isolation in patients with Chronic Atrial Fibrillation Using a Three Dimensional Non-fluoroscopic Mapping System: Long-term follow-up. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2000.
19. Natale A, Pisano E, Shewchik J, Bash D, Fanelli R, Potenza D, Santarelli P, Schweikert R, White R, Saliba W, Kanagaratnam L, Tchou P, Lesh M. First human experience with pulmonary vein isolation using a through-the-balloon circumferential ultrasound ablation system for recurrent atrial fibrillation [In Process Citation]. *Circulation*. 2000;102:1879-82.
20. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*. 1999;100:1879-86.
21. Lin WS, Prakash VS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Yu WC, Lin YK, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Pulmonary vein morphology in patients with paroxysmal atrial fibrillation initiated by ectopic beats originating from the pulmonary veins: implications for catheter ablation. *Circulation*. 2000;101:1274-81.