

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada  
(PEMC-SIIC)

Consejo Superior  
[http://www.siic.salud.com/main/  
siiconsu.htm](http://www.siic.salud.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. Larguía  
Antonio Lorusso  
Néstor P. Marchant  
Olindo Martino  
Carlos A. Mautalen  
Pablo Mazure  
José María Méndez Ribas  
Armando F. Mendizabal  
A. Monchablon Espinoza  
Oscar Morelli  
Amelia Musacchio de Zan  
Roberto Nicholson  
Rodolfo Sergio Pasqualini  
Santiago Pavlovsky  
Jorge A. Pilheu  
Eduardo Pro  
María Esther Río  
Gonzalo Rubio  
Ariel Sánchez  
Amado Saúl  
Elsa Segura  
Fernando Silberman  
Andrés Stoppani  
Artun Tchoulamjan  
Norberto Terragno  
Roberto Tozzini  
Marcelo Trivi  
Máximo Valentinuuzzi  
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@siic.salud.com](mailto:admedit@siic.salud.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° 206614.  
Hecho el depósito que  
establece la ley N° 11.723.  
Impreso en G.S. Gráfica, San  
Luis 540, Avellaneda, Bs. As.  
Tel.: 4228-6682.

## Diagnóstico de la enfermedad de Wilson hepática

Nuffeld House, Queen Elizabeth Hospital, Edgbaston, Birmingham, Reino Unido



Dr. Paul  
Gow

Unidad de Hígado y Vías Biliares, Nuffeld House, Queen Elizabeth Hospital,  
Edgbaston, Birmingham, Reino Unido.

En colaboración con RA Smalwood, AL Smith, AJ Wall, RB Sewell, PW Angus

La información **resaltada** consúltela en <http://www.siic.salud.com/dato/dat020/00n13000.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 enfermedad de Wilson con compromiso hepático puede no evidenciar los signos clásicos que permiten su identificación. Por lo tanto, la entidad es una alternativa diagnóstica en los casos de enfermedad hepática crónica de etiología no precisada.*

La enfermedad de Wilson (EW) es una entidad poco común, tratable, que frecuentemente presenta dificultades diagnósticas no resueltas aún por la reciente identificación y clonación del gen responsable de la enfermedad. El diagnóstico todavía depende de las características clínicas y de laboratorio que señalan la existencia de una alteración en el metabolismo del cobre. Y en los pacientes con compromiso hepático puede tornarse muy dificultoso realizarlo, porque en ocasiones no se manifiestan parcial o totalmente sus características clínicas y bioquímicas. Más aún, si bien suele aparecer en las dos primeras décadas de la vida, en nuestra experiencia también ha ocurrido en mayores de 50 años. Así, la EW es una alternativa diagnóstica en pacientes que presentan patología hepática inexplicable independientemente de la edad.

La enfermedad fue descrita por primera vez como entidad clínica por Kinnear Wilson en 1912. Clínicamente se caracteriza por manifestaciones hepáticas y neurológicas relacionadas con acumulación de cobre en el hígado y el núcleo lenticular, y por los anillos de Kayser-Fleischer. La EW es autosómica recesiva, poco frecuente y su prevalencia en la mayoría de las poblaciones es de aproximadamente 1 en 30 000.<sup>1</sup>

El diagnóstico precoz resulta esencial para el bienestar del paciente a largo plazo. Los familiares de personas con EW afectados pero asintomáticos cuentan con la terapia de remoción del cobre que previene el desarrollo de la enfermedad neurológica o hepática y garantiza una expectativa de vida normal.<sup>2</sup> En los que presentan manifestaciones hepáticas, el diagnóstico precoz y la iniciación de la terapia evitan o retardan significativamente la evolución hacia la cirrosis y la insuficiencia hepática.<sup>3</sup> Además, cuando se presenta insuficiencia hepática fulminante, la EW es siempre mortal si no se realiza un trasplante.

En este contexto, el retardo en el diagnóstico contribuye a la muerte del paciente antes de disponer de un donante de hígado o a la ejecución de un trasplante innecesario en una etapa demasiado avanzada. Los adelantos técnicos y de las pruebas diagnósticas han simplificado relativamente el diagnóstico de la mayoría de las enfermedades crónicas del hígado. Por ejemplo, la serología para la hepatitis viral es confiable y sensible, las pruebas para el gen de la hemocromatosis han revolucionado el diagnóstico de la hemocromatosis de origen genético y la demostración de números crecientes de autoanticuerpos asociados con hepatitis autoinmunes y el fenotipo para el gen de la antitripsina ayudan en gran medida en el diagnóstico de estas últimas dos condiciones.

Los problemas diagnósticos que se suscitan con la EW se deben a la carencia de una única prueba sencilla y sensible. En el subgrupo de pacientes con manifestaciones hepáticas, uno o más de los criterios clásicos de diagnóstico están ausentes. El propósito de este artículo es subrayar las dificultades diagnósticas que se presentan en los pacientes con EW con manifestaciones hepáticas.

La tabla 1 enumera la sensibilidad de los signos clínicos y de las pruebas diagnósticas según 2 estudios recientes de pacientes con complicaciones hepáticas de la enfermedad.<sup>2,4</sup> De ellos se deduce que la clave para el diagnóstico es la comprensión de la falta de sensibilidad y especificidad de los signos clínicos y las pruebas diagnósticas.

Los anillos de Kayser-Fleischer con frecuencia se encuentran ausentes en la EW con manifestaciones hepáticas. Sin embargo, cuando están presentes son importantes indicadores para el diagnóstico. Con escasa frecuencia estos anillos también están en las personas con enfermedades hepáticas colestásicas crónicas, como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria. Sin embargo, por lo general, la diferenciación de la EW de otras patologías resulta sencilla. Los niveles de ceruloplasmina se reducen sólo en 2/3 de los pacientes con manifestaciones hepáticas de la EW (tabla 1). Como se sintetiza en el hígado, pueden encontrarse niveles disminuidos en pacientes con enfermedad hepática avanzada aguda o crónica de cualquier etiología. Además, debido a que los niveles de ceruloplasmina constituyen un indicador de los procesos inflamatorios agudos, pueden estar elevados a causa de cualquier inflamación, por ejemplo inflamación hepática importante. Así se

**Tabla 1. Sensibilidad de diferentes signos clínicos y pruebas diagnósticas en dos series de pacientes con enfermedad de Wilson con manifestaciones hepáticas.**

Signo clínico / prueba	Steindl y cols. n = 17 (%)	Gow y cols. n = 14 (%)
Anillos de Kayser-Fleischer evidentes	8 (47)	10 (71)
Ceruloplasmina < 0.20 g/l	11 (65)	9 (64)
Cobre urinario >100 mg/24 hr	15 (88)	10 (71)
Cobre hepático > 250 mg/g peso del tejido hepático seco	13/15 (87)	13 (93)

explica, en parte, que tantos pacientes con enfermedad hepática inducida por la EW presenten niveles de ceruloplasmina dentro del rango normal. La responsable de la acumulación progresiva de cobre en el citosol del hepatocito en la EW es una ATPasa anormal transportadora de cobre que se encuentra en la membrana.

En la hepatitis, los hepatocitos se encuentran dañados y liberan el cobre al torrente sanguíneo, desde donde finalmente se excreta en la orina. Así, en pacientes con EW y hepatitis, la excreción de cobre en orina se encuentra elevada (tabla 1) y sus niveles se correlacionan con el grado de daño hepático. Los casos de insuficiencia hepática fulminante inducida por EW presentan niveles urinarios de cobre que superan (si los pacientes no padecen insuficiencia renal aguda) entre 10 y 100 veces el nivel superior normal. Pueden encontrarse niveles normales en familiares asintomáticos de pacientes con EW, en la enfermedad hepática crónica estable o en aquellos con manifestaciones neurológicas de EW sin afección hepática. También es importante recordar que la hepatitis de cualquier causa se acompaña por niveles de cobre en orina moderadamente elevados.

El nivel del cobre hepático es aún el parámetro de referencia para el diagnóstico de la EW; en todos los casos deberían estar elevados de manera importante, aunque podrían encontrarse niveles bajos engañosos debido a un error en la toma de la muestra.<sup>5</sup> En nuestros estudios recientes, sobre 14 pacientes con manifestaciones hepáticas de EW, 13 tenían el cobre hepático elevado. El único paciente con un nivel insuficiente para el diagnóstico al momento de la primera medición había recibido penicilamina durante 6 años previo al trasplante de hígado. El hígado extraído estaba cirrótico pero el contenido de cobre era normal. Esto puede haber sido el resultado de un error en la toma de la muestra debido a que no es frecuente que el tratamiento con penicilamina provoque que los niveles hepáticos de cobre retornen a la normalidad.<sup>6</sup> Quince personas de las series de pacientes con manifestaciones hepáticas de EW estudiadas por Steindl y sus cols se sometieron a la cuantificación de los niveles de cobre.<sup>4</sup> Resultaron positivos para el diagnóstico en 13 pacientes; en los 2 restantes se constató que se elevaban por sobre el límite normal a pesar de que no se encontraban en el rango requerido para el diagnóstico.

Una vez más resulta probable que este hecho refleje un error en la muestra. El cobre hepático en los niveles que aparece en la EW sólo se encuentra en los pacientes con enfermedad hepática colestásica, colangitis esclerosante primaria o cirrosis biliar primaria. Como se mencionó, la diferenciación entre estos trastornos y la EW.

En nuestro estudio reciente<sup>2</sup> hemos incluido 8 pacientes con insuficiencia hepática fulminante como primera manifestación de la EW. A pesar de las dificultades diagnósticas potenciales, todos ellos evidenciaban características que permitían realizar el diagnóstico clínico.

Hay varias claves clínicas y bioquímicas que deberían alertar al médico tratante acerca de la posibilidad de estar frente a una EW en los pacientes con insuficiencia hepática fulminante. Cabe señalar que aparentemente en este grupo de pacientes predominan las mujeres. En efecto, siete de los 8 casos eran de sexo femenino,<sup>6</sup> como también 4 de un total de 5 en la serie estudiada recientemente por Steindl y cols.<sup>5</sup> La anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa indica que probablemente una determinada insuficiencia hepática esté inducida por la EW.<sup>2</sup> Un indicador más del diagnóstico consiste en que la alanina aminotransferasa y la fosfatasa alcalina con frecuencia se encuentran moderadamente elevadas.<sup>7</sup> En nuestros 8 casos de insuficiencia hepá-

tica fulminante inducida por la EW, ninguno presentó niveles de alanina transferasa mayores de 400 U/l. Dichos niveles contrastan con los vistos habitualmente en la insuficiencia hepática fulminante causada por virus, drogas o toxinas.

Además, en todos los casos en los que se cuantificó la fosfatasa alcalina los niveles estuvieron apenas por encima del límite superior normal. Como en los casos de EW que se presenta con enfermedad hepática crónica, en la insuficiencia hepática fulminante el anillo de Kayser-Fleischer puede estar ausente; asimismo, los niveles de ceruloplasmina pueden estar entre valores normales. Sin embargo, la presencia de niveles altos de ceruloplasmina o de cobre libre asociados con el aumento notable de la excreción urinaria de cobre son altamente sugestivos de la enfermedad.<sup>2</sup> Un concepto errado refiere que la EW afecta casi con exclusividad a personas entre los 5 y 30 años. En nuestras series de 30 casos,<sup>2</sup> 7 personas tenían 30 años o más, 5 más de 40 años y 2 más de 50 años (uno de 58) en el momento del diagnóstico. A su vez, 2 de los pacientes con insuficiencia hepática fulminante eran mayores de 40 años en el momento de la aparición de la enfermedad. Para evitar el diagnóstico erróneo es esencial saber que la EW puede presentarse en la quinta o sexta década de la vida.

En 1985 se localizó el gen anormal responsable de la EW en el brazo largo del cromosoma 138, y en 1993 fue identificado y clonado.<sup>9,10</sup> En los pacientes con la enfermedad se han identificado más de 70 mutaciones individuales.<sup>11</sup> Por esta razón, un diagnóstico basado en los estudios de ADN e identificación de las mutaciones no puede incluirse entre los estudios médicos de rutina. De modo que los médicos deben guiarse aún por los criterios clínicos y de laboratorio estandarizados.

Los estudios de ADN en la EW pueden ser de utilidad como índice para el rastreo de la enfermedad en los familiares de una persona que ya la padezca. En esa instancia se conocerá la mutación específica y podrá realizarse la búsqueda sistemática en cada uno de los miembros. No obstante, la tecnología no se encuentra ampliamente disponible.

En resumen, la EW aún es difícil de diagnosticar. Con el objetivo de evitar la falta de diagnóstico, el clínico necesita mantener un elevado índice de sospecha en los pacientes con enfermedad hepática o neurológica inexplicable. A su vez, también debe tener en cuenta la falta de sensibilidad de los signos clínicos y de las pruebas diagnósticas. Incluso los niveles hepáticos de cobre elevados, tema privilegiado para el diagnóstico, pueden dar lugar a confusión. A pesar de que el gen de la EW ha sido identificado hace más de 8 años, en la mayoría de los casos no puede llevarse a cabo el diagnóstico basado en las pruebas de ADN. Por ello se puede decir que esta enfermedad, clínicamente heterogénea, persistirá como un desafío diagnóstico.

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

► Recepción: 10/6/2000    ► Aprobación: 10/11/2000

**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/dat020/00n13000.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](mailto:relacion@siicsalud.com)

# Origem e dispersão das infecções parasitárias em populações pré-históricas

Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública. Laboratório de Paleoparasitologia. Rio de Janeiro, Brasil



Dr. Adauto Araújo

Doutor em Saúde Pública (Pesquisador Titular), Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública. Laboratório de Paleoparasitologia. Rio de Janeiro, Brasil

En colaboración con los doctores Karl Reinhard, Françoise Bouchet, Stephanie Harther, Antonio Duarte y Luiz Fernando Ferreira

La información **resaltada** consúltela en <http://www.siiicsalud.com/dato/dat028/02513000.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](#)

*A paleoparasitologia relata o encontro de formas evolutivas de parasitos em restos arqueológicos e paleontológicos, infere sobre condições de vida de populações pré-históricas e suas rotas de migrações, dispersão e extinção de doenças parasitárias.*

A paleoparasitologia surgiu como ramo da paleopatologia quando os primeiros ovos de parasitos foram encontrados em material arqueológico. No início do século XX, Ruffer (1910), emprega técnica histológica e observa ovos de *Schistosoma haematobium* em rins de múmias egípcias de 3 200 anos.

Fezes dessecadas ou mineralizadas que se preservaram em sítios arqueológicos ou paleontológicos, chamadas coprólitos, podem também ser retiradas de corpos mumificados, latrinas, fossas, ou qualquer outro lugar que permita sua conservação (Bouchet et al., 1999). Desenvolveram-se técnicas especiais para pesquisa de parasitos em coprólitos: quando dessecados usa-se a solução de fosfato trissódico para reidratação (Callen & Cameron, 1960) e quando mineralizados usam-se técnicas modificadas empregadas para análise de pólen (Reinhard et al., 1985; Ferreira et al., 1993; Duarte et al., 1999). Coprólitos são a principal fonte para estudo de parasitos em populações pré-históricas. A dessecação, e em alguns casos a mineralização, resulta em preservação de ovos e larvas de parasitos, ao passo que cistos de protozoários são raramente encontrados (Ferreira et al., 1992).

A cooperação entre arqueólogos, antropólogos e parasitologistas trouxe perspectivas para se desenhar um quadro de doenças infecciosas em populações humanas, da pré-história aos dias atuais (Araújo et al., 1981; Horne, 1985; Nozais, 1985). Desde os primeiros registros de infecções

parasitárias em material arqueológico, vistos por vezes como curiosidade, emergiram interpretações e hipóteses sobre a presença de determinado parasito em um dado tempo e local. Cockburn (1967) foi o primeiro a chamar atenção para o potencial de estudos de parasitos em coprólitos, e Ferreira et al. (1979) denominou de paleoparasitologia este novo campo da ciência.

A paleoparasitologia não se limita ao achado paleoparasitológico, e sim procura interpretá-lo e inferir acerca do impacto de doenças infecciosas entre populações pré-históricas. Os hábitos alimentares de populações andinas pré-colombianas foram discutidos com base no achado em coprólitos humanos datados de até 6.000 anos de ovos de *Diphyllobothrium pacificum*, parasito de leão-marinho (*Otaria* sp.) capaz de provocar anemia (Ferreira et al., 1984).

Parasitos humanos herdados filogeneticamente são bem exemplificados por *Enterobius vermicularis*. Sua origem remonta a ancestrais pré-hominídeos, na África, de onde dispersou-se com as migrações humanas para o continente europeu. Os primeiros grupos pré-históricos a migrar do norte da Eurásia cruzando a Beringea podem ter introduzido o parasito nas Américas (Ferreira et al., 1997). A infecção pelo helminto foi diagnosticada em sítios arqueológicos na América do Norte datada de 10.000 anos (Moore et al., 1969) até o período colonial (Reinhard et al., 1997). A infecção por *E. vermicularis* foi encontrada na Groelândia, datada de 1.400 A.D. (Anno Domini) (Hausen, 1986), e na costa andina da América do Sul, de 4.000 a 2.000 anos A.P. (antes do presente) (Pizzi & Schenone, 1954; Araújo et al., 1985). Estudaram-se alguns aspectos da co-evolução parasito-hospedeiro, com base em dados da paleoparasitologia, mostrando a antiguidade da relação parasito-hospedeiro e traçando a origem e dispersão da infecção em tempos pré-históricos (Confalonieri et al., 1991; Araújo & Ferreira, 1995; Hugot et al., 1999).

Ovos de ancilostomídeos foram encontrados em coprólitos humanos recuperados de múmias sul-americanas com

datações por radiocarbono de até 7.200 anos ((Pizzi & Schenone, 1954; Allison et al., 1974; Ferreira et al., 1983; Ferreira et al., 1987; Reinhard et al., 2001), e ovos de *T. trichiura* de coprólitos associados a esqueletos de 2.000 anos no nordeste do Brasil (Ferreira et al., 1989).

As primeiras migrações humanas para as Américas através da região de Bering não poderiam introduzir as infecções destes helmintos no continente. O clima frio e as condições geladas do solo impediriam o desenvolvimento das larvas infectantes para novos hospedeiros desses geohelmintos. Os contatos transpacíficos de pescadores asiáticos com povos americanos, como proposto com base em similaridades culturais (Rivet, 1926; Meggers & Evans, 1966), explicam a presença destas infecções em período pré-colombiano, já que poderiam ter infectado grupos existentes ou ter-se estabelecido como nova população. Datar os primeiros americanos tem sido alvo de acirrado debate, e os recentes achados na América do Sul (Guidon & Delibrias, 1986; Guidon & Arnaud, 1991) impuseram uma nova história para o povoamento das Américas (Gruhn, 2000). A paleoparasitologia, especialmente vista como uma ciência interdisciplinar, certamente contribui para este debate (Araújo & Ferreira, 1996), juntamente com os estudos de genética (Ribeiro et al., 1996; Bonatto & Salzano, 1997; Callegari-Jacques & Salzano, 1999).

No Velho Mundo, os achados paleoparasitológicos mostraram infecções parasitárias em múmias encontradas em turfeiras, zonas pantanosas onde o solo ácido em condições de anaerobiose é propício à conservação orgânica (Fischer, 1980; Jones, 1986; Jones & Nicholson, 1988; Hill, 1990). O mesmo se dá em latrinas e fossas medievais (Szidat, 1944; Taylor, 1955; Pike, 1975; Herrmann, 1986; Reinhard et al., 1988). Recentemente registrou-se pela primeira vez, em material arqueológico, na Europa o encontro de ovos de duas espécies de *Schistosoma* (*S. mansoni* e *S. haematobium*) em latrinas residenciais dos séculos XV e XVI, na França (Bouchet et al., 1995; Bouchet et al., 2002).

O diagnóstico de doenças infecciosas teve grande avanço nos últimos dez anos com o uso de técnicas mais sensíveis e específicas, baseadas no ácido nucléico. Chama-se ADN antigo – aDNA (*ancient DNA*) ao ácido desoxiribonucleico recuperado de material arqueológico ou de espécimes de museu. O aDNA foi amplificado de ossos e corpos humanos mumificados (Horay et al., 1989; Hagelberg et al., 1989; 1991; Hänni et al., 1990; Hagelberg & Clegg, 1991; Pääbo, 1993), trazendo perspectivas de seu uso e discussões sobre seus limites (Brown & Brown, 1992). A reação em cadeia da polimerase (PCR – *polymerase chain reaction*) foi incorporada às análises paleoparasitológicas e adaptadas para detecção de aDNA de parasitos (Araújo et al., 1998; Loreile et al., 2001).

A amplificação do ADN de *Borrelia burgdorferi* em carrapatos ixodídeos colecionados em museu nos Estados Unidos (Persing et al., 1990), e os resultados positivos à PCR para *Leishmania amazonensis* em peles de roedores taxidermizados, mantidos em museu por mais de cinquenta anos (Cantarino et al., 1998), mostram a potencialidade desta técnica para o diagnóstico de infecções parasitárias. Estudos sobre a tuberculose em populações humanas, revelam a presença de aDNA de *Mycobacterium tuberculosis* em esqueletos medievais na Europa (Spigelman & Lemma, 1993), em múmias peruanas pré-colombianas (Salo et al., 1994) e em esqueletos pré-colombianos, no Chile (Arriaza et al., 1995).

A Doença de Chagas é um exemplo excelente para estudos de paleoparasitologia. O início da infecção em humanos deve-se à convivência com cobaios (gênero *Cavia*), pequenos roedores e que serviam como alimento, nos Andes. Os roedores, reservatórios para *Trypanosoma cruzi*, foram domesticados há cerca de 5.000 anos. Criados no peridomicílio passaram a atrair o inseto vetor, *Triatoma infestans*, às residências humanas (Guhl et al., 2000). Assim a infecção por *T. cruzi* passou a circular também em humanos, tendo se dispersado mais tarde para as terras baixas. Entretanto, onde se encontra a transmissão silvestre/domiciliar mantida por *T. brasiliensis*, como no nordeste brasileiro, pode ter-se

passado outra história para o aparecimento da infecção humana, mais antiga do que se conhece para a região andina. Os sítios arqueológicos que testemunham a presença humana há mais de 50.000 anos na América do Sul situam-se em habitats de roedores e outras espécies de mamíferos reservatórios de *T. cruzi*, como marsupiais, além de vetores. Levanta-se portanto a hipótese de que a associação entre parasito-hospedeiro humano-reservatórios-triatomíneos seja tão antiga quanto a presença de grupos humanos nestas regiões.

Os primeiros exames para Doença de Chagas em corpos mumificados foram feitos em cortes histológicos, encontrando-se ninhos de amastigotas (Rothhammer, 1985; Rothhammer et al., 1985; Fornaciari et al., 1992). A busca de ADN de *T. cruzi* em material dessecado começou com testes em laboratório, usando-se camundongos infectados e experimentalmente mumificados para estabelecer protocolos de análise (Bastos et al., 1995). A partir disso, aplicou-se a PCR no diagnóstico de Doença de Chagas em múmias sul-americanas (Guhl et al., 1997; 1999; Ferreira et al., 2000). Os estudos agora concentram-se nas técnicas capazes de detectar fragmentos de genoma de *T. cruzi* em ossos que, por serem abundantes, podem possibilitar enfoques epidemiológicos. O que se percebe agora, como possibilidade, é a perspectiva de investigação em amostras significativas de populações de esqueletos onde traços de parasitos poderão ser detectados pelas técnicas moleculares.

Também, o uso da PCR oferece possibilidades de estudar a evolução do genoma de parasitos e sua associação com seus hospedeiros. A paleoparasitologia representa um novo caminho para o estudo das doenças infecciosas no passado e aponta para futuros estudos de virulência e patogenicidade em uma perspectiva evolucionária.

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

► Recepción: 09/04/2002 ► Aprobación: 14/05/2002

**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/dat028/02513000.htm>

**Referências**

1. Ruffer MA 1910. Note on the presence of Bilharzia haematobia in Egyptian mummies of the Twentieth Dynasty (1250-1000 BC). Br Med J 1: 16.
2. Bouchet F, Paicheler JC 1995. Paleoparasitology: presumption of Bilharziose on an archaeological site from XVth century of Montbeliard (Doubs, France). CR Acad Sci 318: 811-814.
3. Callen EO, Cameron TWM 1960. A prehistoric diet as revealed in coprolites. New Sci 8: 35-40.
4. Reinhard KJ, Ambler JR, McGuffie M 1985. Diet and parasitism at Dust Devil Cave. Am Antiquity 50: 20-24.
5. Ferreira LF, Araújo A, Duarte AN 1993. Nematode larvae in fossilized animal coprolites from Lower and Middle Pleistocene sites, Central Italy. J Parasitol 79: 440-442.
6. Duarte AN, Verde M, Ubilla M, Araújo A, Reinhard K, Martins PC, Ferreira LF 1999. Note on parasite eggs in mineralized carnivora mammal coprolites from the Upper Pleistocene (Sopas Formation), Uruguay. Paleopathol News 107: 6-8.
7. Ferreira LF, Araújo A, Confalonieri U, Chame M, Ribeiro BM 1992. Eimeria oocysts in deer coprolites dated from 9,000 years BP. Mem Inst Oswaldo Cruz 87: 105-106.

✘ **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](mailto:relacion@siicsalud.com)

# Compromiso cardiovascular en la enfermedad HIV/sida

Unidad 10, Hospital de Enfermedades Infecciosas «F. J. Muñiz», Buenos Aires, Argentina.



Dr. Marcelo E. Corti

Jefe de la Unidad 10, Hospital de Enfermedades Infecciosas «F. J. Muñiz». Director Científico, Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Buenos Aires, Argentina.  
En colaboración con la doctora María Florencia Villafañe Fioti.

La información **resaltada** consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat029/02729000.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 compromiso cardíaco en el sida es frecuente aunque puede pasar inadvertido desde el punto de vista clínico. Las patologías más comunes son la miocardiopatía dilatada, la miocarditis infecciosa o tumoral, la pericarditis con derrame o sin él, la endocarditis valvular o parietal y la hipertensión pulmonar con insuficiencia cardíaca derecha.*

## Introducción

Las manifestaciones clínicas ligadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo-1 (HIV-1) y su consecuencia, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), están relacionadas con la propia acción del retrovirus sobre órganos y tejidos, con las infecciones oportunistas ligadas a la inmunodepresión celular y con los tumores que se asocian a esta inmunodeficiencia.

Si bien el compromiso del aparato respiratorio, de los sistemas nerviosos central y periférico, de la piel y del tubo digestivo es bien conocido y muy frecuente, la afectación cardiovascular es mucho menos reconocida y citada en la literatura médica. Sin embargo, la participación cardíaca en el sida es un hecho bien demostrado por estudios clínicos, ecográficos y de necropsias<sup>1</sup> que, mediante técnicas de hibridación *in situ* y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), han mostrado la secuencia del genoma del ADN del HIV-1 en miocitos cardíacos y en células intersticiales.<sup>2-5</sup> La afectación cardíaca con significación clínica es poco frecuente; sin embargo, la disfunción cardiovascular es una complicación grave que puede comprometer la vida del paciente. La exacta prevalencia de esta complicación en personas con sida es desconocida; distintos autores señalan porcentajes que varían entre el 28% y el 75%.<sup>6,7</sup> Estudios de necropsia demuestran que el compromiso cardíaco es frecuente aunque puede pasar inadvertido desde el punto de vista clínico. La primera descripción pertenece a Antran y cols.,<sup>8</sup> que en 1983 señalaron el compromiso del miocardio por sarcoma de Kaposi (SK) en una autopsia. Las lesiones cardíacas más comunes incluyen la miocardiopatía dilatada (MD) o miocarditis de causa infecciosa o por infiltración tumoral, la enfermedad del pericardio en forma de pericarditis con derrame o sin él, la endocarditis valvular o parietal y la hipertensión pulmonar con insuficiencia cardíaca derecha.

## Prevalencia

Los estudios ecocardiográficos efectuados en estos pacientes pueden detectar anomalías en el 25% al 75% de los casos.<sup>9-11</sup> Ewig y cols.,<sup>4</sup> en una serie de 32 pacientes con sida,

demuestran escasa frecuencia de manifestaciones clínicas pero alta tasa de hallazgos ecocardiográficos (casi 50%) a lo largo de 30 meses de seguimiento. Cardozo y cols.,<sup>5</sup> en un estudio clínico y ecocardiográfico más amplio, que incluyó a 137 pacientes en distintos estadios de la enfermedad, alcanzaron conclusiones muy similares; es decir, baja incidencia de manifestaciones clínicas con alta frecuencia de hallazgos subclínicos. Los autores introducen un elemento importante señalando la mayor frecuencia de compromiso cardíaco en aquellos pacientes más inmunosuprimidos. Del mismo modo, estudios electrofisiológicos, si bien escasos, muestran conclusiones interesantes. Coudray y cols.<sup>12</sup> observan alteraciones en el comportamiento diastólico al comparar sujetos HIV positivos y controles. Los autores concluyen señalando un compromiso miocárdico precoz en la infección por el retrovirus. Blanchard y cols.<sup>13</sup> evaluaron 50 pacientes HIV positivos sintomáticos y 20 asintomáticos. Observaron alteraciones ecocardiográficas en el 52% de los enfermos del primer grupo frente al 40% de los del segundo grupo; además, el 14% de los incluidos en el primer grupo tenía función ventricular izquierda deteriorada en comparación con el 5% del segundo grupo. En cambio, la incidencia de hipertensión pulmonar fue de 20% en los sintomáticos y de 40% en los asintomáticos. Herberg y cols.<sup>14</sup> evaluaron a 56 pacientes HIV positivos en los que efectuaron un promedio de 3.6 ecocardiogramas por paciente durante un tiempo promedio de observación de 2.6 años y los compararon con un grupo control de 50 individuos sanos. Los autores comprobaron signos de disfunción del ventrículo izquierdo en el 38% de los seropositivos frente al 3% de los controles ( $p < 0.001$ ). Además, se observó derrame pericárdico en el 15% de los pacientes infectados por el retrovirus, pero en ninguno del grupo control. Lewis W,<sup>1</sup> en 115 autopsias de pacientes con sida, demostró la existencia de patología cardíaca en más del 50% de los casos. Finalmente, puede decirse que la afectación miocárdica se correlaciona de manera significativa con el estadio de la enfermedad y con los niveles de linfocitos T CD4+.<sup>14</sup>

## Manifestaciones clínicas

### I. Compromiso del pericardio

La pericarditis y el derrame pericárdico son las formas más comunes de la afectación cardiovascular en los pacientes con sida. Su prevalencia en autopsias varía entre el 3% y el 37%.<sup>15,16</sup> Generalmente resultan asintomáticos pero, en ocasiones, el derrame pericárdico puede conducir al taponamiento cardíaco. Esta evolución suele asociarse con la infección por *Micobacterium tuberculosis* y, en ocasiones, requiere de pericardiocentesis (figura 1).<sup>17-19</sup>

Las otras etiologías de la pericarditis con derrame son variadas: otras infecciones (micosis, gérmenes comunes y



**Figura 1.** Radiografía de tórax donde se observa derrame pericárdico con taponamiento cardíaco por *Mycobacterium tuberculosis*, que obligó a pericardiocentesis (diagnóstica y terapéutica).



**Figura 2.** Ecocardiograma que revela derrame pericárdico de 1 300 cc con VI dilatado y deterioro de la función sistólica, pero sin taponamiento cardíaco.



**Figura 3.** Ecocardiograma que muestra derrame pericárdico de aproximadamente 3 000 cc con signos de taponamiento e hipoquinesia del VI, correspondiente al paciente de la figura 1.

nocardiosis), tumores (sarcoma de Kaposi y linfomas no Hodgkin), la hipertensión pulmonar relacionada con las infecciones pulmonares recurrentes. El propio retrovirus HIV puede ser causa de pericarditis fibrinosa con mínimo derrame. El tratamiento, cuando no hay compromiso hemodinámico, es sintomático. En pacientes con grandes derrames, la pericardiocentesis tiene dos objetivos, diagnóstico y terapéutico, a través de los cultivos y el estudio histopatológico. En los derrames grandes con síntomas persistentes y antecedentes epidemiológicos compatibles, debe considerarse la posibilidad de instaurar un tratamiento empírico antituberculoso.<sup>20,21</sup> Finalmente, algunos derrames asintomáticos pueden responder a causas virales tales como citomegalovirus (CMV), herpesvirus o el propio HIV, o acompañar la miocardiopatía causada por el retrovirus<sup>7</sup>. El ecocardiograma es el mejor método para el diagnóstico y seguimiento de los derrames pericárdicos (figura 2).

Distintas series demuestran la existencia de líquido pericárdico en 30% de los niños<sup>22</sup> y 23% de los adultos<sup>5,23</sup> infectados por HIV-1, con incidencia de taponamiento del 8% (figura 3). La existencia de pericarditis debe hacer sospechar el compromiso concomitante del miocardio.

**II. Compromiso del miocardio**

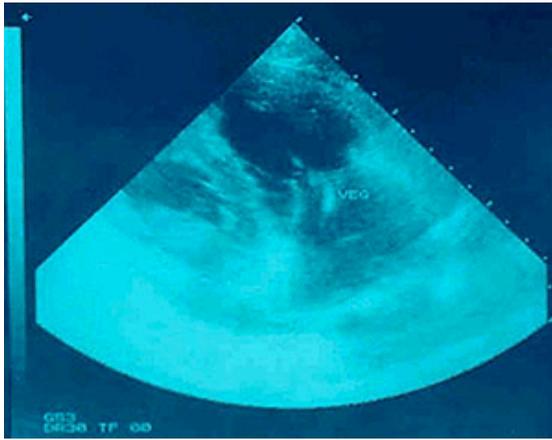
*Miocardiopatía dilatada.* La infección por HIV-1 es reconocida como una causa importante de MD. La patogenia de este trastorno no ha sido bien aclarada aún, pero algunos autores sugieren la hipótesis de que el propio HIV puede comportarse como un virus cardiopatogénico<sup>24-26</sup>. Cohen y cols.,<sup>26</sup> en un estudio clinicopatológico, señalan la asociación entre MD y sida. Del mismo modo, Humelman y cols.<sup>27</sup> comprueban elevada incidencia de MD en un estudio ecocardiográfico en el que evaluaron a 70 pacientes con sida. Ocho presentaron dilatación ventricular izquierda con reducción de la contractilidad miocárdica, en tanto que en ninguno de los controles se observó la anomalía. En esta serie, el signo ecocardiográfico más común de disfunción

ventricular izquierda fue el acortamiento de la fracción de eyección en relación con la reducción de la contractilidad del miocardio y la dilatación de la pared ventricular izquierda. Fink y cols.<sup>6</sup> comprueban anomalías ecocardiográficas en 15 enfermos de sida con un 20% de hipoquinesia del ventrículo izquierdo. Finalmente, Rafanti y cols.<sup>28</sup> describen alteraciones ecocardiográficas y electrocardiográficas en 9 de 12 pacientes evaluados, 5 de los cuales presentaron disfunción ventricular significativa. Barbaro y cols.,<sup>29</sup> en un estudio que incluyó a 952 pacientes seguidos durante un tiempo promedio de 60 ± 5.3 meses, comprueban MD en el 8% de los sujetos evaluados. Los investigadores señalan que, si bien se ha descrito una asociación entre el uso de zidovudina y el desarrollo de MD, el grado de inmunodeficiencia parece tener un papel central en la patogenia de esta cardiopatía. De hecho, los autores destacan que la incidencia de MD fue menor en aquellos sujetos con recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 300 células/μl. En esta serie se detectó el genoma del HIV en el 76% de los pacientes con MD y en el 57% de aquellos con miocarditis, lo cual lleva a los autores a postular una acción patogénica directa del retrovirus y una relación entre el proceso inflamatorio y la MD. El hecho de que no se haya detectado el genoma viral en el 43% de los pacientes con miocarditis hace pensar en que otros virus cardiotropos, particularmente Coxsackie grupo B, detectado por los autores en el 36.5% de los pacientes con miocarditis, podrían tener un rol patogénico.

*Miocarditis.* Es una causa importante de disfunción ventricular en pacientes con sida. Su prevalencia en estudios de autopsias fue del 46%<sup>23,25</sup> y en más del 80% de los casos no pudo encontrarse una etiología específica. En el 20% restante los estudios han demostrado el compromiso miocárdico por patógenos oportunistas (virus, protozoarios, bacterias y hongos). El cuadro histológico predominante muestra la existencia de infiltrados inflamatorios inespecíficos sin necrosis ni daño de los miocitos.<sup>7,30,31</sup> La observación de infiltrados inflamatorios mononucleares sugiere una etiología viral para la miocarditis asociada con el sida, pero también puede ser el reflejo de un proceso autoinmune. En este sentido se ha comprobado la existencia de inclusiones intranucleares características de virus herpes en algunos pacientes;<sup>32,33</sup> y la infección por CMV también se ha relacionado con el desarrollo de necrosis sin inflamación.<sup>34</sup>

Baroldi y cols.<sup>35</sup> describen una forma de miocarditis con infiltrados linfocitarios focales que atribuyen a una complicación por acción directa del HIV.

Okoshi y cols.<sup>36</sup> comprueban una incidencia de infiltrado inflamatorio miocárdico sin etiología definida en el 34% de 73 autopsias. Los autores también señalan la existencia de marcada atrofia de las fibras miocárdicas con lipomatosis o sin ella. En un estudio que incluyó 50 autopsias, Hadad Herdy y cols.<sup>37</sup> comprueban 33 casos de miocarditis cuyos agentes etiológicos pudieron detectarse en 21: 11 fueron provoca-



**Figura 4.** Ecocardiograma correspondiente a un paciente adicto a drogas endovenosas, HIV positivo, con endocarditis bivalvular derecha (tricúspide y pulmonar) por *Staphylococcus aureus*.

dos por *Toxoplasma gondii*, 7 por *Cryptococcus neoformans* y 3 por CMV. En los 12 casos restantes, los autores no pudieron identificar el agente causal. Lewis W,<sup>1</sup> en un estudio de 115 autopsias, comprueba miocarditis intersticial en el 32% de los casos y SK con invasión del miocardio en 4 sujetos.

Con frecuencia, la miocarditis puede preceder a la aparición de MD.<sup>38</sup> Anderson y Virmani<sup>39</sup> señalan la naturaleza multifactorial de la miocarditis asociada con el sida. Según los autores, la base fisiopatogénica de este trastorno sería la destrucción de miocitos cardíacos consecutiva al espasmo microvascular con posterior necrosis, o mecanismos mediados por la inmunidad humoral o fenómenos autoinmunes. La prevalencia de miocarditis en pacientes con sida es muy variable. Un estudio escandinavo que incluyó 60 autopsias mostró miocarditis en el 42%, fibrosis miocárdica difusa en el 60% y dilatación o hipertrofia del ventrículo izquierdo, o ambas, en el 38%.<sup>40</sup> Más recientemente, un estudio de 100 autopsias efectuado en Puerto Rico mostró cambios histopatológicos cardiovasculares en el 32% de los pacientes. Todos ellos eran adictos a drogas endovenosas y la miocarditis intersticial con infiltrados mononucleares asociados a necrosis miocárdica fue el hallazgo predominante.<sup>41</sup> La adicción a drogas endovenosas (ADEV), especialmente a la cocaína, parece ser el factor de riesgo predominante para el desarrollo de miocarditis. Los estudios histopatológicos demuestran la influencia de esa conducta de riesgo en la aparición de esta complicación.<sup>1,42,43</sup> De hecho, existe una elevada prevalencia de miocarditis idiopática y MD en pacientes con ADEV no infectados por el retrovirus.<sup>44-46</sup> En otras series de autopsias, la prevalencia de miocarditis fue de 52%.<sup>47</sup> Roldán y cols.<sup>48</sup> comprueban miocarditis con necrosis e infiltrados linfocitarios en 17 de 54 autopsias. Finalmente, en un estudio retrospectivo que incluyó más de 500 biopsias de miocardio, el hallazgo más frecuente fueron los infiltrados mononucleares intersticiales en el 16% de las muestras.

**El HIV como causa de MD y miocarditis.** El HIV-1 no ha sido aceptado universalmente como agente etiológico de MD en pacientes con sida. Sin embargo, estudios clínicos y de laboratorio permiten suponer que el retrovirus tiene un papel importante en el desarrollo de estas complicaciones. Grody W y cols.<sup>49</sup> demuestran la existencia de partículas de HIV por hibridación *in situ* en 24% de las muestras de miocardio analizadas. Otros autores<sup>50,51</sup> también comprueban la presencia del HIV-1 en el miocardio. En otros estudios, en cambio, no se pudo demostrar señales del HIV por hibridación *in situ* en el miocardio de los pacientes.<sup>52</sup> Diversos trabajos sugieren importantes alteraciones en la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes infectados por el retrovirus. Foug y cols.<sup>53</sup> señalan que, a pesar de que las anomalías cardíacas tienen elevada prevalencia en el sida, no existe una correlación clínica concomitante con ellas. Finalmente, Calabrese y cols.<sup>54</sup> ponen en evidencia la infección por HIV-1 del miocardio en pacien-

**Figura 5.** Tromboembolismo pulmonar séptico en un paciente con endocarditis tricúspide por *Staphylococcus aureus*.



tes con sida y MD por PCR y cultivo del HIV-1 del material obtenido por biopsia endocárdica.

### III. Compromiso del endocardio

Se presenta bajo 2 formas clínicas principales: la endocarditis infecciosa (EI) y la endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB). La ETNB, también conocida como endocarditis marántica, es poco frecuente. Afecta a individuos con enfermedad HIV/sida avanzada y se asocia con 2 complicaciones: la embolización de fragmentos de la vegetación y la infección secundaria de éstas.<sup>55</sup> El síndrome constitucional asociado con el sida es un factor de riesgo para esta complicación.<sup>7</sup> Desde el punto de vista histopatológico, la ETNB se caracteriza por vegetaciones friables compuestas por plaquetas, fibrina y células inflamatorias que pueden comprometer cualquiera de las 4 válvulas cardíacas pero son más comunes en el corazón izquierdo. Los émbolos cerebrales, pulmonares o que obstruyen las arterias coronarias originados a partir de una ETNB pueden causar muerte súbita o accidente cerebrovascular. El diagnóstico de esta complicación es poco frecuente durante la vida de los pacientes, pero su incidencia es mayor en estudios de autopsia. Los hallazgos ecocardiográficos consisten en muy pequeñas vegetaciones valvulares.<sup>7</sup>

La forma más común del compromiso del endocardio es la EI, cuya presencia se relaciona con la ADEV y no con la infección por el retrovirus. El consumo de cocaína constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EI, más importante que el consumo de otras drogas de uso ilícito. Este hecho se explicaría por la capacidad de la cocaína para inducir lesiones vasculares y valvulares que predisponen a la infección bacteriana. La localización predominante es la válvula tricúspide (90% de los casos aproximadamente) (figura 4), con un 5% de compromiso del corazón izquierdo y un 5% de lesiones mixtas. El compromiso de la válvula pulmonar es muy raro (figura 4).

*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* (figura 5) son los agentes etiológicos en más del 80% de los casos,<sup>56-59</sup> seguidos por *Streptococcus* sp., bacilos gramnegativos y hongos de género *Candida*.

Corti y cols. analizaron 52 episodios de EI en pacientes con ADEV, HIV-1 seropositivos. Los autores obtuvieron desarrollo de *S. aureus* y *S. epidermidis* en el 75% de los casos.<sup>59</sup> El pronóstico de esta endocarditis derecha es en general bueno, y la mortalidad no llega al 10%. En la serie evaluada por Corti y cols., la mortalidad fue del 13% durante el periodo agudo de la enfermedad.<sup>59</sup>

### IV. Hipertensión pulmonar

En la mayoría de los casos, la hipertensión pulmonar que se observa en estos individuos es secundaria a las múltiples infecciones oportunistas que comprometen el parénquima pulmonar, principalmente la neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP). El primer caso de hipertensión pulmonar y «cor pulmonale» en un paciente con sida fue descrito por Himelman y cols.<sup>60</sup> Posteriormente Anderson y cols.,<sup>47</sup> en un estudio de necropsias, señalan la existencia de dilatación

del ventrículo derecho en pacientes con PCP y CMV. Lewis W<sup>1</sup> encuentra 15% de casos de dilatación ventricular derecha en estudios necrópsicos. En algunos casos, la hipertensión pulmonar resulta idiopática y puede responder al daño endotelial secundario a sustancias vasoactivas y citoquinas que condicionan un incremento de la resistencia vascular pulmonar.<sup>61</sup> El pronóstico de estos pacientes es desfavorable y la mortalidad resulta elevada a corto plazo.<sup>62</sup>

**V. Neoplasias**

El compromiso cardíaco por el SK es relativamente frecuente; se lo detecta en autopsias con una prevalencia de entre el 20% y el 25%. Esta neoplasia muestra una especial predilección por el epicardio y la grasa subepicárdica, y con menor frecuencia compromete el endocardio.<sup>43,63</sup> Generalmente cursa en forma asintomática desde el punto de vista clínico y el diagnóstico se hace posmortem.

Lewis W,<sup>1</sup> en un análisis de los hallazgos cardíacos en 115 autopsias, comprueba 7 casos de SK: en 3 de ellos había compromiso del epicardio y en 4 la neoplasia se había extendido al endocardio. El autor también pudo advertir la invasión de las arterias coronarias en sus capas media y adventicia por la neoplasia.

En cambio, el compromiso cardíaco por los linfomas es poco frecuente y suele observarse en el contexto de la diseminación de linfomas sistémicos, siendo raros los tumores cardíacos primarios.<sup>64,65</sup> Se trata, en general, de linfomas no Hodgkin (LNH), de fenotipo B, de alto grado, que afectan predominantemente el pericardio con infiltración variable del miocardio. Suelen evolucionar en forma silente desde el punto de vista cardiológico aunque, en ocasiones, se han descrito casos de insuficiencia cardíaca y taponamiento cardíaco.

**VI. Complicaciones asociadas con el uso de cocaína**

*Infarto agudo de miocardio y fenómenos isquémicos.* En 1982 Coleman y cols.<sup>66</sup> publican por primera vez la relación existente entre el uso de cocaína y la aparición de isquemia e infarto agudo de miocardio (IAM). Posteriormente, numerosas publicaciones confirman esta asociación. La aparición de las complicaciones es independiente de la dosis, la vía de administración y la frecuencia del consumo. Las complicaciones cardiovasculares en adictos a la cocaína han sido descritas con el consumo de dosis muy variables que oscilan entre los 200 mg y 2 000 mg, e incluso en aquellos que consumen por primera vez. El riesgo de padecer IAM se incrementa en 24 veces durante los 60 minutos posteriores al consumo en personas sin otros factores de riesgo asociados.<sup>67,68</sup>

El dolor torácico es el motivo de consulta más frecuente entre los cocainómanos que padecen complicaciones cardiovasculares. Se trata en la mayoría de los casos de personas jóvenes sin factores de riesgo para arteriosclerosis y sin evidencias de enfermedad coronaria en la angiografía. El electrocardiograma (ECG) presenta anomalías en el 56% al 84% de los consumidores de cocaína que consultan por dolor torácico.<sup>69</sup> Sin embargo, el diagnóstico de IAM asociado con el uso de cocaína no siempre resulta sencillo ya que la elevación de los niveles plasmáticos de creatinfosfoquinasa (CPK) se comprueba en el 50% de los adictos a cocaína sin IAM. Esta elevación de la CPK parece ser consecuencia de fenómenos de rhabdomiólisis.<sup>70,71</sup> En estos casos, el dosaje de la concentración de troponina resulta más sensible y específico. La patogenia del IAM en relación con el consumo de cocaína es multifactorial e incluye la vasoconstricción de las arterias coronarias que acompaña al consumo, el incremento en la demanda de oxígeno por el miocardio y finalmente mayor agregación plaquetaria con formación de trombos. De esta forma, la cocaína aumenta el consumo de oxígeno del miocardio fundamentalmente por 3 mecanismos: aumento de la frecuencia cardíaca, hipertensión arterial e incremento de la contractilidad del ventrículo izquierdo. Por este motivo, aquellos cocainómanos con enfermedad arterial coronaria previa presentan mayor riesgo de padecer even-

tos isquémicos en comparación con quienes no padecen coronariopatía. La baja incidencia de complicaciones cardiovasculares se debe, en parte, a que la mayoría de los pacientes son jóvenes. Sin embargo, en los adictos a cocaína que sufren IAM se comprueban arritmias ventriculares en el 4% al 16%, insuficiencia cardíaca congestiva en el 5% al 7% y la mortalidad alcanza al 2%. La mayor parte de estas complicaciones ocurren dentro de las 12 horas de la consulta. La vasoconstricción de las arterias coronarias es uno de los fenómenos más importantes asociados con el uso de cocaína; esta respuesta es el resultado de la estimulación de los receptores  $\alpha$  adrenérgicos y, por lo tanto, puede revertirse con la administración de antagonistas  $\alpha$  adrenérgicos como fentolamina, y se exacerba con la administración de  $\beta$  bloqueantes como el propranolol. El otro mecanismo involucrado en este proceso es el incremento en la síntesis de endotelina (potente vasoconstrictor) y la disminución en la producción de óxido nítrico (potente vasodilatador) inducidos por la cocaína.<sup>72-74</sup>

Además de su efecto vasoconstrictor, la cocaína puede provocar la formación de trombos en las arterias coronarias; la alteración se vincula con un incremento en la agregación plaquetaria y un aumento en la concentración del factor inhibidor de la activación del plasminógeno. La nitroglicerina y el verapamilo son los agentes de elección para utilizar en pacientes con dolor torácico en quienes se sospecha hipertensión arterial y vasoconstricción de arterias coronarias. La aspirina puede administrarse para inhibir la agregación plaquetaria. Finalmente, las benzodiazepinas pueden usarse para reducir la presión arterial y la frecuencia cardíaca. En relación con la terapia trombolítica, existe poca experiencia en pacientes con IAM asociado al uso de cocaína;<sup>75</sup> por esta razón se la debe indicar con precaución, y sólo después que han fracasado otras alternativas terapéuticas.<sup>70,76</sup> De acuerdo con las recomendaciones de la Asociación Americana de Cardiología, los agentes de primera línea para el IAM relacionado con el consumo de cocaína son la aspirina, la nitroglicerina y las benzodiazepinas. Las alternativas terapéuticas de segunda línea son el verapamilo y la fentolamina. Los agentes trombolíticos o la angioplastia sólo se recomiendan cuando la oclusión arterial coronaria se demuestre por arteriografía. En esos casos el propranolol está contraindicado.<sup>68</sup>

*Disfunción miocárdica.* El consumo de cocaína durante un tiempo prolongado se asocia con aparición de hipertrofia del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica. En este sentido, numerosas publicaciones describen la aparición de MD en cocainómanos, fenómeno que podría ser reversible, al menos en parte, cuando cesa el consumo.<sup>77,78</sup> Bertolet y cols.,<sup>79</sup> al efectuar ventriculografía con radioisótopos, comprueban una incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en consumidores de cocaína asintomáticos del 77%. Los mecanismos por los que la cocaína compromete la función ventricular izquierda comprenden los fenómenos isquémicos, la estimulación simpática y la producción de citoquinas por las células endoteliales y los leucocitos circulantes que pueden inducir la apoptosis de miocitos.<sup>80-84</sup>

*Arritmias.* La cocaína puede inducir o exacerbar la aparición de arritmias cardíacas, especialmente cuando existen otras condiciones patológicas. En general, se trata de arritmias ventriculares que se presentan en individuos con consumo prolongado. La aparición de arritmias fatales se relaciona con la existencia de enfermedad miocárdica, hipotensión, hipoxia o IAM.

**VII. Compromiso cardíaco relacionado con los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la infección por HIV y sus complicaciones**

*Arritmias.* En pacientes tratados con antibióticos o antiparasitarios se ha descrito la aparición de *torsades de pointes*. La pentamidina utilizada por vía endovenosa para el tratamiento de las infecciones por PCP puede asociarse con este trastorno y, además, prolongar el intervalo QT y generar hipo-

kalemia. Estos trastornos suelen ocurrir luego del quinto día de administración y justifican la realización del ECG de control en el tratamiento.<sup>85</sup>

Un efecto similar puede surgir tras la administración de cotrimoxazol por vía endovenosa.<sup>86</sup> Las quinolonas de última generación (sparfloxacin y levofloxacin) pueden provocar trastornos de la repolarización y del intervalo QT.<sup>87</sup> También pueden aparecer arritmias cardíacas durante la administración endovenosa de anfotericina B.<sup>88-90</sup> Las más comunes son la bradicardia sinusal y, con menor frecuencia pero más gravedad, la taquicardia y la fibrilación ventricular. Estas complicaciones son más comunes cuando existe compromiso cardíaco previo. Los antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol y fluconazol) también pueden producir prolongación del intervalo QT y trastornos en la repolarización.<sup>91</sup>

**Miocardopatías y miocarditis.** Se ha descrito la aparición de miocardopatía en asociación con el uso de dideoxineucleósidos, pero su frecuencia es relativamente baja (1/1 000 pacientes tratados). El trastorno suele retrogradar al suspender la medicación.<sup>92</sup> La zidovudina y la didanosina son los fármacos que se asocian con mayor frecuencia a este trastorno. El mecanismo fisiopatológico parece ser la toxicidad mitocondrial de estos fármacos en relación con la inhibición de la  $\alpha$  polimerasa mitocondrial. Histológicamente se observan infiltrados de células mononucleares con destrucción de miocitos. El foscarnet, la anfotericina B, los antimoniales y el interferón  $\alpha$  pueden inducir la aparición de miocarditis aguda.<sup>93,94</sup>

**Coronariopatías.** A partir de 1996, con el incremento en el uso de inhibidores de la proteasa (IP) del HIV-1, comienza a publicarse la aparición de IAM en pacientes tratados con estos fármacos antirretrovirales. En un estudio sobre un total de 700 pacientes que recibían IP, 9 (1.3%) presentaron enfermedad coronaria durante 3 años de seguimiento. Se trataba de pacientes jóvenes, fumadores y con un marcado incremento en los niveles de colesterol y triglicéridos, que al momento del episodio agudo se encontraban asintomáticos desde el punto de vista de su infección por HIV, con una media de linfocitos T CD4+ de  $200 \pm 104$  células/ $\mu$ l y niveles de viremia =  $1.3 \log_{10}$ .<sup>95-97</sup>

Las medidas higiénico-dietéticas asociadas con el tratamiento hipolipemiente suelen revertir los desórdenes metabólicos relacionados con el uso de fármacos antirretrovirales. En caso necesario deberá readaptarse el esquema terapéutico.

**Síndrome metabólico y lipodistrofia.** Los múltiples disturbios metabólicos que pueden comprobarse en los enfermos bajo tratamiento antirretroviral de alta eficacia (HAART, por sus siglas en inglés) deben ser individualizados y eventualmente tratados, incluso con la interrupción o la modificación del esquema terapéutico. El síndrome metabólico incluye aparición de hiperlipidemia, especialmente hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, aumento de la resistencia periférica a la insulina con hiperglucemia y diabetes y, con menor frecuencia, hiperuricemia. La dislipidemia puede favorecer la aparición prematura de manifestaciones de enfermedad cardiovascular y ataques cardíacos. En este sentido, Pierard y cols.<sup>98</sup> en un seguimiento de pacientes tratados con IP durante más de un año, comprobaron que los niveles de triglicéridos se duplicaron y el colesterol total y el asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) aumentaron en un 50%. Una de las alteraciones comprobada por estos autores fue el incremento de lipoproteína A (LpA). Los autores también observaron que esos trastornos se asociaron con mayor frecuencia al uso de ritonavir en comparación con indinavir o nelfinavir. En cambio, Walli y cols.,<sup>99</sup> en un estudio que incluyó a 67 pacientes, señalan que el aumento de la resistencia periférica a la insulina y la diabetes se asocian con mayor frecuencia con el uso de indinavir. Una conclusión importante del estudio de Walli y cols. es que la hipertrigliceridemia inducida por IP resultó mucho más marcada en aquellos sujetos en los que estos fármacos in-

dujeron intolerancia a la glucosa. Martínez y cols.<sup>100</sup> señalan que la hiperinsulinemia es una consecuencia del incremento en la producción de esta hormona en relación con los niveles de péptido C circulante, pero también de una disminución del *clearance*, lo que origina una alteración del índice de insulinoresistencia. El último elemento de este síndrome metabólico está constituido por la lipodistrofia periférica, caracterizada por pérdida de grasa subcutánea en la cara (especialmente pómulos), piernas, glúteos y parte superior del tronco. Estas manifestaciones se acompañan de venas prominentes en brazos y piernas, aumento de la circunferencia abdominal, depósito de grasa en la región dorsocervical posterior («espalda de búfalo»), incremento del volumen mamario en las mujeres, ginecomastia en los hombres y acúmulos de grasa en la cadena ganglionar abdominal y alrededor de las vísceras.

Este síndrome de lipodistrofia periférica, así como las alteraciones metabólicas, se asocian con el uso tanto de IP como de ITRN; su mecanismo patogénico, aún en discusión, parece tener explicación mediante fenómenos de toxicidad mitocondrial.<sup>101-103</sup>

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

► Recepción: 5/7/2002 ► Aprobación: 26/7/2002

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/dat029/02729000.htm>

## ■ Bibliografía

- Lewis W. AIDS: cardiac findings from 115 autopsies. *Progress in Cardiovasc Diseases* 1989;32:207-15.
- Mercarini A, Ortona L. Determination of HIV-RNA using in situ hybridization on myocardial tissue. Role of HIV in cardiomyopathy in AIDS. *Boll 1st Sieroter Milan* 1991;70:457-65.
- Rodríguez ER, Nasim S, Hsia J, Sandin, Ferreira A, Hilliard BA, et al. Cardiac myocytes and dendritic cells harbor human immunodeficiency virus in infected patients with and without cardiac dysfunction: detection by multiplex nested, polymerase chain reaction in individually microdissected cells from right ventricular endomyocardial biopsy tissue. *Am J Cardiol* 1991;68:1511-20.
- Ewig S, Feshke W, Omran H, Rockstroh JK, Luderitz B. Cardiac manifestation in advanced HIV infection. *Dtsch Med Wochenschr* 1994;119:683-9.
- Cardoso JS, Miranda AM, Moura B, Gomes MH, Oliveira P, Conde C, et al. Cardiac morbidity in the human immunodeficiency virus infection. *Rev Port Cardiol* 1994;13:901-11.
- Fink L, Reichel N, Sutton M. Cardiac abnormalities in acquired immune deficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1984;54:1161-3.
- Kaul S, Fishbein MC, Siegel RJ. Cardiac manifestations of acquired immune deficiency syndrome: A 1991 update. *Am Heart Jour* 1991;122:535-43.
- Autran BR, Gorin I, Lerbowitz M. AIDS in a Haitian woman with cardiac Kaposi's sarcoma and Whipple's disease. *Lancet* 1983;1:767-8.
- Steffen HM, Muller R, Schrappe-Bacher M, Fatkenheuer G, Salzberger B, Degenhart S, et al. The heart in HIV-1 infection: preliminary results of a prospective echocardiographic investigation. *Acta Cardiol* 1990;45:529-35.
- Mirri A, Rapezzi C, Iacopi F, Ortolani P, Binetti G, Fabbri M, et al. Cardiac involvement in HIV infection: a prospective, multicenter, clinical and echocardiographic study. *Cardiologia* 1990;35:203-9.
- Hecht SR, Berger M, Van Tosh A, Croxson S. Unsuspected cardiac abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome: an echocardiographic study. *Chest* 1989;96:805-8.

✠ **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](mailto:relacion@siicsalud.com)

# Enfoque y manejo del hígado graso agudo del embarazo

*Departamento de Obstetricia y Ginecología, Primer Hospital Afiliado a la Facultad de Medicina de la Universidad de Suzhou, Suzhou, Jiangsu, República Popular China*



**Dra. Yang Weiwén**

Profesora de Obstetricia y Ginecología, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Primer Hospital Afiliado a la Facultad de Medicina de la Universidad de Suzhou, Suzhou, Jiangsu, República Popular China.

La información **resaltada** consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat023/01507027.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 hígado graso agudo del embarazo es una complicación rara, pero frecuentemente mortal, del tercer trimestre de la gestación; el abordaje adecuado consiste en la interrupción inmediata del embarazo y el tratamiento intensivo de sostén para reducir la morbimortalidad materna y fetal.*

El hígado graso agudo del embarazo (HGAE) es una complicación infrecuente pero potencialmente fatal durante el tercer trimestre de la gestación. Si no es diagnosticada o tratada correctamente, la afección puede progresar a insuficiencia hepática fulminante con ictericia, encefalopatía, coagulación intravascular diseminada (CID), hemorragia uterina y gastrointestinal incontrolable y muerte. En 1980 se informó un índice de mortalidad materna y fetal de 85%.<sup>1-3</sup> La detección de los casos más leves, así como la interrupción prematura del embarazo y el tratamiento intensivo de sostén, obviamente, han mejorado el pronóstico de esta enfermedad.<sup>2,4,5</sup> En los últimos 3 años atendimos 14 casos de HGAE en el Primer Hospital Afiliado al Colegio Médico de Suzhou.<sup>3,5</sup> El objetivo de este trabajo fue presentar nuestra experiencia en el diagnóstico y manejo del HGAE y una breve revisión de la literatura.

## Incidencia

El HGAE fue reconocido como una entidad clínica distintiva en 1940 por Sheehan, quien lo diferenció de la hepatitis viral fulminante. Hasta 1980 era considerado una enfermedad rara y fatal. La incidencia estimada de HGAE, basada en un estudio de 10 años publicado por Pockros y col. en 1984, es de 1 cada 13 328 partos.<sup>6</sup> En 1985, Gu Ruengsheng informó 25 casos.<sup>7</sup> En los últimos años, la incidencia real probablemente aumentó debido a que en la actualidad se diagnostican los casos más leves. El mayor conocimiento de esta afección, que permite su detección más temprana y una rápida intervención, ha mejorado en forma significativa la evolución materna y fetal y los índices de mortalidad se redujeron.<sup>2,4,5,8</sup> Al comienzo de nuestro estudio, la mortalidad materna y fetal llegaba al 50%.<sup>3</sup> Con la detección más precoz de los casos, la interrupción inmediata del embarazo y el tratamiento intensivo de sostén, la mortalidad materna se redujo a 12.5%. No se produjeron muertes fetales.<sup>5</sup>

## Patogenia

Aunque se propusieron muchas hipótesis para explicar el HGAE, su patogenia exacta aún es desconocida. Schoeman informó que las pacientes afectadas tienen un trastorno hereditario de la oxidación de los ácidos grasos. El hijo de

una mujer con síndrome AFLP y HELLP presentó deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (HADCL) y se comprobó que la paciente era heterocigota para esta deficiencia.<sup>9,10</sup> Sims y col. demostraron una herencia autosómica recesiva para el HGAE.<sup>11</sup> En un experimento con ratonas preñadas se observó disminución de la actividad de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, una alteración posiblemente relevante para el desarrollo de HGAE.<sup>12</sup> Muchos informes indicaron que la administración repetida de estradiol y progesterona, que altera la estructura y la función de la mitocondria, podría contribuir al desarrollo de HGAE en algunas mujeres embarazadas.<sup>13</sup> También obtuvimos los mismos resultados en experimentos con ratonas preñadas.<sup>14</sup> Era tentador especular que los efectos del embarazo sobre la oxidación hepática de los ácidos grasos podrían ser causados por estas hormonas sexuales. Se describió que la enfermedad tiende a recidivar en embarazos sucesivos,<sup>15</sup> pero en nuestro estudio no registramos ningún caso de HGAE recurrente en una segunda gestación, y todos los niños cuyas madres padecieron la afección se encontraban en buen estado general durante el seguimiento. La alteración del metabolismo hepático de los ácidos grasos podría desempeñar un papel importante en la patogenia del HGAE.

## Presentación clínica y hallazgos de laboratorio

Los síntomas de HGAE se inician entre la 30ª y 40ª semanas de gestación, a menudo en la 35ª. Las primíparas y particularmente aquellas con embarazos gemelares o con fetos masculinos son afectadas con mayor frecuencia. El comienzo de la enfermedad se caracteriza por malestar, náuseas, vómitos y molestias epigástricas, manifestaciones observadas en todas nuestras pacientes. Otros signos de presentación incluyeron síntomas semejantes a una infección respiratoria alta y fiebre. En cuatro de nuestras pacientes se produjeron poliuria y polidipsia, lo que podría confundir el diagnóstico del HGAE. La ictericia por lo general ocurrió 1 o 2 semanas después de los síntomas prodrómicos mencionados y se acentuó con la oliguria. La presencia de dolor de espalda sugiere pancreatitis, una complicación reconocida del HGAE. La hematemesis, el sangrado gingival y el coma franco son manifestaciones tardías y de pronóstico más ominoso.<sup>2-5</sup> En el 20% al 60% de las pacientes fue posible observar hipertensión leve, edema periférico y proteinuria sugestivas de preeclampsia. La encefalopatía hepática ocurre habitualmente en el 78.6% al 90% de las pacientes con HGAE.<sup>2-5</sup> Pueden producirse complicaciones extrahepáticas, a menudo múltiples, incluyendo oliguria e, incluso, insuficiencia renal. La hemorragia posparto persistente (HPP) y la muerte fetal pueden sobrevenir en forma súbita cuando no se ha realizado ningún tratamiento. En la mayoría de las pacientes con HGAE se produce ascitis. Se informaron volúmenes entre 300 ml y 4 000 ml.<sup>2,5</sup> Los exámenes de labora-

torio demuestran elevación de la concentración sérica de bilirrubina total, desde 3.3 mg/dl<sup>2</sup> a 39 mg/dl<sup>2</sup> y, por lo general, elevación leve de las transaminasas hasta 300 U o menos. A medida que avanza la enfermedad se puede observar la disociación entre los valores de transaminasas y bilirrubina sérica, con disminución de las primeras y aumento de la segunda. La hipoalbuminemia es un hallazgo universal, con valores que varían entre 20.4 g/l y 30.98 g/l, disminuyendo en ocasiones hasta 15 g/l.<sup>2-5</sup> El hematocrito suele ser normal a menos que se produzcan simultáneamente hemorragia gastrointestinal y hemorragia posparto. El recuento de leucocitos en sangre periférica está elevado en forma característica, a menudo superando las 15 000 células/mm<sup>3</sup>.<sup>1-5</sup> Suelen observarse eritroblastos y eritrocitos creñados. La disfunción de la cascada de la coagulación siempre está presente al comienzo de la enfermedad en las pacientes con HGAE. En todas las madres de quienes se obtuvieron los resultados de los estudios de coagulación era evidente la coagulopatía. Los hallazgos más frecuentes fueron grados variables de trombocitopenia y prolongación de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina.<sup>3,5</sup> Kaplan informó que el nivel de amonio en sangre suele estar aumentado, pero esto no fue confirmado en nuestro estudio excepto en un caso. La fosfatasa alcalina está elevada, pero este hallazgo es inespecífico. La glucemia suele estar baja y siempre se produce acidosis en las etapas más tardías del HGAE. Los niveles sanguíneos de nitrógeno ureico y creatinina suelen estar ligeramente elevados. El aumento de esta última varió entre 0.9 mg% y 4.25 mg% en 93% de nuestros pacientes. En todos nuestros casos el ácido úrico se mantuvo normal.

### Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El cuadro clínico típico del HGAE, incluyendo el comienzo de la enfermedad caracterizado por malestar, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, resalta la potencial gravedad de estos síntomas al final del embarazo. Los pródromos son seguidos por ictericia, como se informó anteriormente.<sup>1-7</sup> Rolfes citó dos casos que se mantuvieron anictéricos durante toda su enfermedad.<sup>2</sup> Si la historia, el examen físico y los hallazgos de laboratorio son compatibles con HGAE, se deberá plantear el diagnóstico presuntivo de la afección e interrumpir de inmediato la gestación mediante una operación cesárea. Antes del parto y después de él se deberán controlar atentamente los niveles de glucemia, recuentos de plaquetas, nivel de fibrinógeno y tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina para determinar el manejo ulterior. Aunque existen muchas causas de disfunción hepática durante la gestación, sólo la hepatitis fulminante podría representar un problema real para el diagnóstico diferencial. En ésta son raras manifestaciones tales como hipoglucemia, insuficiencia renal oligúrica y del recuento leucocitario elevado. La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) puede causar prurito molesto asociado con ictericia y elevación leve de las transaminasas, pero nunca causa insuficiencia hepática ni coagulopatía. La preeclampsia puede acompañarse de insuficiencia hepática. Los resultados del estudio de Minakami indican que la preeclampsia, el síndrome HELLP y el HGAE constituyen extremos de un mismo trastorno.<sup>16</sup> No obstante, en la primera la ictericia es rara y las transaminasas se encuentran ligeramente elevadas. No siempre se produce

coagulopatía en la preeclampsia. Se indicó que el diagnóstico final debe ser demostrado por la biopsia hepática para diferenciar entre estas enfermedades.<sup>17</sup> En el HGAE temprano no existen evidencias de insuficiencia hepática cuando la paciente presenta el cuadro clínico típico, como se mencionó con anterioridad, en el tercer trimestre del embarazo. El examen de las funciones de coagulación debe ser realizado de inmediato para descartar hepatitis viral aguda. Los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina siempre están ligeramente prolongados, sin signos clínicos, incluyendo hematemesis, sangrado por sitios de punción o púrpura. El diagnóstico clínico de HGAE debe ser considerado de inmediato, aun sin biopsia hepática. La mayoría de los investigadores informaron que la biopsia hepática debe ser realizada en condiciones de seguridad en el HGAE temprano.<sup>1</sup> Algunos informes sugirieron que el ultrasonido en modo B o la TC son útiles para el diagnóstico.<sup>4</sup> En nuestros casos, la biopsia hepática no fue fácilmente aceptada por las pacientes antes de la finalización del embarazo. En lo posible, en particular cuando se sospecha hepatitis fulminante, la biopsia hepática puede ser realizada durante la operación cesárea o después del parto para confirmar el diagnóstico. Minton y col. informaron un caso diagnosticado como HGAE en una paciente con hepatitis crónica activa.<sup>18</sup> También hallamos dos pacientes con hepatitis crónica asociada con HGAE demostrado por la biopsia hepática. Vanjak informó evolución favorable en una paciente con HGAE asociado con ICP. Si una paciente con ICP súbitamente desarrollara síntomas como los mencionados anteriormente, se deberán realizar estudios de coagulación lo antes posible. Cuatro casos presentaron síntomas transitorios de diabetes insípida tales como poliuria y polidipsia, lo cual, junto con nuestro elevado índice de sospecha basado en las características clínicas y bioquímicas, condujo al parto inmediato y a la confirmación del diagnóstico de HGAE mediante biopsia hepática, como lo informaran Hall y col.<sup>19</sup>

### Manejo

Cuando se establece el diagnóstico de HGAE, el embarazo debe ser interrumpido lo antes posible con una operación cesárea a menos que la paciente ya se encuentre en trabajo de parto. El diagnóstico temprano y la intervención rápida pueden producir una evolución excelente, tanto en la madre como en el feto. El manejo preciso del HGAE puede facilitar la estabilización materna después del parto.<sup>1,2</sup> En nuestro estudio, el estado general de la mayoría de las pacientes mejoró después del parto. Otra razón para el pronóstico favorable en nuestra serie fue el diagnóstico de varios casos más leves. Las madres que sobreviven pueden desarrollar encefalopatía hepática menos grave, a menudo no progresan al coma y las complicaciones extrahepáticas no son graves. En 8 pacientes de nuestro estudio, en quienes el diagnóstico se estableció mediante la biopsia, la encefalopatía hepática y las complicaciones extrahepáticas a menudo fueron más leves antes del parto en comparación con las mujeres en quienes el diagnóstico se estableció clínicamente.<sup>3,5</sup> Hasta la fecha, el único tratamiento exitoso es la interrupción inmediata del embarazo. El modo de parto, por operación cesárea o vaginal inducido, es un tema controvertido. En nuestra opinión, si el diagnóstico de HGAE se establece antes de que la paciente inicie el trabajo de parto, la operación

cesárea deberá realizarse lo antes posible. La bibliografía informa el caso de una paciente con insuficiencia hepática fulminante que recibió un trasplante hepático ortotópico como procedimiento de emergencia para salvar su vida.<sup>20</sup> La recuperación de la coagulopatía por CID puede demorar cuatro o cinco días después del parto tras la infusión de grandes dosis de plasma fresco congelado sin heparina. En caso de HPP intratable que no responde al tratamiento de rutina deberá considerarse sin demora la embolización de emergencia de las arterias hipogástricas.<sup>21,22</sup> Se sugirió colocar un drenaje con tubo de goma antes del cierre del abdomen cuando se sospecha insuficiencia renal o ascitis. El drenaje se mantiene durante más de cinco días de acuerdo con la diuresis y el volumen de la ascitis y puede desempeñar un papel importante como drenaje y para la diálisis peritoneal. En forma alternada con el plasma se suministró albúmina. Dos casos requirieron paracentesis peritoneal porque la ascitis persistió después del parto vaginal.<sup>5</sup> Debido a la presencia de CID y encefalopatía hepática, se deberán evitar las transfusiones si la anemia no es muy grave y se deberá utilizar sangre fresca en el caso de anemia asociada con HPP. En lo posible, no se utilizará sangre almacenada en bancos porque el nivel sanguíneo de amonio suele estar aumentado en pacientes con HGAE. Sistemáticamente también se administran dexametasona y furosemida. En ocasiones se utiliza manitol, de acuerdo con el estado de la paciente. Durante el transcurso del tratamiento los exámenes de laboratorio deben ser controlados atentamente.

### Biopsia hepática

El diagnóstico definitivo de HGAE depende de la biopsia hepática. La clave para el diagnóstico es un corte congelado de hígado con tinción especial para grasas (el rojo oleoso O). En nuestro hospital, este tipo de muestras sólo puede ser obtenido durante el día. La tinción debe planearse antes del procedimiento de biopsia porque no se puede utilizar la fijación habitual en parafina. Se sugiere no realizar la biopsia hepática a menos que la paciente esté recuperada de su coagulopatía, el volumen de la ascitis haya disminuido y el recuento plaquetario sea superior a  $60 \times 10^9$  plaquetas/l. Como regla, la biopsia hepática debe ser realizada en condiciones de seguridad después del parto con guía ecográfica en modo B. Los resultados histológicos no suelen resultar afectados cuando la biopsia se realiza durante el periodo de recuperación entre 8 y 21 días después del comienzo de la ictericia o del parto. Para detectar grasa en el espécimen de biopsia se debe utilizar un corte congelado teñido con rojo oleoso O, porque la tinción histoquímica de rutina puede revelar pocas anomalías hepáticas. Rolfes observó que existen tres tipos de cambios grasos en las células hepáticas en cortes teñidos con hematoxilina-eosina: englobamiento, microvesículas y macrovesículas.<sup>2</sup> En nuestro estudio, el diagnóstico de 8 casos fue confirmado con la biopsia hepática entre cinco y quince días después del parto sin complicaciones. Los hepatocitos que experimentaron metamorfosis grasa se observaban como células tumefactas con citoplasma vacuolado en los cortes teñidos con hematoxilina-eosina. La tinción para lípidos de cortes congelados mediante rojo oleoso O demostró la presencia de gotas de grasa en los hepatocitos en la microscopía óptica. Los lípidos no estaban unidos a la membrana y las mitocondrias estaban teñidas más intensamente.

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

► Recepción: 5/4/2000    ► Aprobación: 7/5/2001

#### 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/dat023/01507027.htm>

### ■ Bibliografía

1. Kaplan MM. «Current concepts of acute fatty liver of pregnancy», *N Engl J Med* 1985; 313:367-370.
2. Rolfes DB, Ishak KG. «Acute fatty liver of pregnancy: Clinicopathologic study of 35 cases», *Hepatology* 1985; 5:1149-1158.
3. Yang WW, Shen ZJ, Chen YG et al. «Acute fatty liver of pregnancy: a clinicopathologic study», *Chin J Obstet Gynecol* 1997; 32(2):74-77 (in Chinese).
4. Usta IM, Barton JR, Amon EA, et al. «Acute fatty liver of pregnancy: An experience in the diagnosis and management of fourteen cases», *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1342-7.
5. Yang WW, Shen ZJ, Peng GD, et al. «Acute fatty liver of pregnancy: diagnosis and management of 8 cases», *Chin Med J* 2000; 113(6):540-543.
6. Pockros PJ, Peters RL, Reynolds TB. «Idiopathic fatty liver of pregnancy: findings in ten cases», *Medicine (Baltimore)* 1984; 63:1-11.
7. Gu RS. «Acute fatty liver of pregnancy: Analysis of 25 cases», *J Practical Obstet Gynecol (China)* 1988; 4(6):308-309 (in Chinese).
8. Varner M, Rinderknecht NK. «Acute fatty metamorphosis of pregnancy. A maternal mortality and literature review», *J Reprod Med* 1980; 24:177-180.
9. Schoeman MN, Batey RG, Wilcken B. «Recurrent acute fatty liver of pregnancy associated with a fatty-acid oxidation defect in the offspring», *Gastroenterology* 1991; 100:544-548.
10. Treem WR, Rinaldo P, Hale DE, et al. «Acute fatty liver of pregnancy and long-chain 3-Hydroxyacyl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency», *Hepatology* 1994; 19:339:345.
11. Sims OF, Brackett JC, Poweill GK, et al. «G1528C molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy», *Natl Acad Sci (USA)* 1995; 92:841-845.
12. Grimbert S, Fromenty B, Fisch C, et al. «Decreased mitochondrial oxidation of fatty acids in pregnant mice: possible relevance to development of acute fatty liver of pregnancy», *Hepatology* 1993; 17:628:637.
13. Grimbert S, Fisch C, Deschamps D, et al. «Effects of female sex hormones on mitochondria: possible role in acute fatty liver of pregnancy», *Am Physiological Society* 1995; G107-G115.
14. Xie Y, Yang WW. Experimental study on the changes of blood lipids and hepatic morphology induced by estradiol. *Chin J. Perinat Med* 2000; 3:103-104. (in Chinese)
15. Barton JR, Sibai BM, Mabie WC, et al. Recurrent acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:534-8.
16. Minakami H, Oka N, Sato T, et al. Preeclampsia: A microvesicular fat disease of the liver? *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1043-7.
17. Dani R, Mendes GS, Medeiros J de L, et al. Study of the liver changes occurring in preeclampsia and their possible pathogenetic connection with acute fatty liver of pregnancy. *Am J Gastroenterology* 1996; 91(2):292-4.
18. Minton D, Yancey MK, Dolson DJ et al. Acute fatty liver of pregnancy in a patient with chronic active hepatitis and associated hepatocyte alpha 1-antitrypsin inclusions. *Obstet Gynecol* 1993; 81:819-823.
19. Hall P de la M, Hague WM. Transient diabetes insipidus and acute fatty liver of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101:387-391.
20. Ockner SA, Brunt EM, Cohn SM, et al. Fulminant hepatic failure caused by acute fatty liver of pregnancy treated by orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11:59-64.
21. Kirsop R. Management of haemorrhage in a case of acute fatty liver of pregnancy by internal iliac artery embolisation. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99:1014-1020.
22. Hsu YR, Wan YL. Successful management of intractable puerperal hematoma and severe postpartum hemorrhage with DIC through transcatheter arterial embolization—two cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:129-131.

✘ 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](mailto:relacion@siicsalud.com)

# Valor del cociente pulmón/corazón de $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI en la centellografía de perfusión miocárdica

Departamento de Medicina Nuclear, Trakya University Medical Faculty, Edirne, Turquía



Dr. Mahmut Yüksel

Profesor Asistente, Departamento de Medicina Nuclear, Trakya University Medical Faculty, Edirne, Turquía.

La información **resaltada** consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat028/02517010.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**

*En pacientes con enfermedad coronaria grave, el cociente pulmón/corazón derivado de la centellografía de perfusión miocárdica con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI es útil para evaluar la disfunción ventricular izquierda y para establecer el pronóstico*

La centellografía de perfusión miocárdica (CPM) es una técnica de medicina nuclear ampliamente utilizada para diagnosticar la enfermedad coronaria y determinar su pronóstico. En la práctica clínica, el  $^{201}\text{Tl}$  es el primer radiofármaco usado en esta técnica. Actualmente, debido a sus mejores propiedades físicas y su mejor relación costo-beneficio, se utiliza ampliamente el  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI en lugar del  $^{201}\text{Tl}$ . La acumulación intracelular de  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI es bastante diferente de la de  $^{201}\text{Tl}$ . Este último es transportado hacia el interior de la célula miocárdica por la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ , un mecanismo activo dependiente de energía, y tiene una eliminación temprana significativa y una redistribución significativa. En cambio, el  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI difunde a través de la membrana según un potencial transmembrana negativo y se acumula especialmente en las mitocondrias; además, tiene una redistribución despreciable que se inicia a las 2 horas posinyección.

En la CPM con  $^{201}\text{Tl}$  se halló que la dilatación ventricular izquierda transitoria o el aumento de la captación pulmonar en las imágenes de esfuerzo se relacionaban estrechamente con el pronóstico y la gravedad de la enfermedad coronaria y de la disfunción ventricular izquierda.<sup>1-6</sup> Sin embargo, a diferencia de la CPM con  $^{201}\text{Tl}$ , no se ha establecido con precisión el papel de la captación pulmonar de  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. La prueba de CPM de esfuerzo se realiza en cinta ergométrica o en bicicleta, o mediante la administración de dipiridamol o dobutamina. Durante la prueba de ejercicio se observaron edema pulmonar intersticial leve y aumento en la presión

capilar pulmonar en cuña.<sup>4,8</sup> De manera similar, los efectos de la administración de dipiridamol en los pulmones son el incremento de presión capilar pulmonar en cuña y la disminución en la resistencia vascular pulmonar.<sup>9</sup> Por lo tanto, estos 2 fenómenos producen un aumento en la captación pulmonar de  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. El cociente pulmón/corazón (CPC) se calcula dividiendo las cuentas obtenidas en una región de interés sobre el área pulmonar superior por las cuentas obtenidas en la región de interés en la pared más caliente del miocardio (CPC = cuentas pulmonares/cuentas cardíacas). Las regiones de interés demarcadas tienen el mismo tamaño. Muchos autores han demarcado las regiones de interés en forma manual sobre el pulmón y el corazón. Este método insume mucho tiempo y posiblemente lleva al menor uso del CPC en la práctica clínica. Pero en un estudio publicado recientemente, Bacher-Stier y colaboradores<sup>10</sup> informaron que validaron un nuevo programa para calcular el CPC en el cual las regiones ventricular izquierda y pulmonar son extraídas y generadas automáticamente sobre las imágenes de proyección anteriores sumadas. Estos autores habían calculado el CPC a partir de las regiones demarcadas manualmente y hallaron una buena correlación entre ambos métodos. Los expertos también concluyeron que esta nueva técnica puede ser usada para la evaluación de CPC en las CPM realizadas con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI o con  $^{201}\text{Tl}$ . Esta nueva técnica automática reduce el tiempo necesario para la evaluación de CPC y, por lo tanto, podría ser utilizada en la práctica de rutina. Algunos autores usaron los datos obtenidos de imágenes planares de CPM para la evaluación de CPC con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI,<sup>11-19</sup> mientras que otros usaron las imágenes de SPECT con el mismo propósito.<sup>10,20-22</sup>

Tanto sean imágenes planares u obtenidas por SPECT, fue obvio en los estudios publicados que el CPC es significativamente mayor en los pacientes con isquemia miocárdica, disfunción ventricular izquierda o ambas, y refleja la gravedad de la enfermedad coronaria. Además, los resulta-

dos sugirieron que el tipo de imagen, planar o por SPECT, no tiene un papel importante en el cálculo del CPC, y que ambos métodos pueden usarse para ese propósito. Las imágenes de SPECT pueden ser preferidas para el uso clínico de rutina en los laboratorios de medicina nuclear con elevada demanda, ya que la toma de estas imágenes no significa una carga extra para la labor habitual. Sólo el momento en que se toman las imágenes puede tener influencia en el cálculo de CPC. Taillefer y colaboradores<sup>12</sup> hallaron que en las imágenes tempranas (5 minutos) de MIBI, la captación pulmonar era significativamente mayor que en las imágenes tardías (60 minutos). También hallaron que aunque tanto el CPC temprano como el tardío eran significativamente mayores en los pacientes con enfermedad coronaria, el CPC era mayor a partir de las imágenes tempranas ( $p < 0.001$  vs.  $p = 0.01$ , respectivamente). Richter y colaboradores<sup>23</sup> evaluaron las imágenes planares de <sup>99m</sup>Tc-MIBI en estrés y en reposo a los 5 minutos y a los 120 minutos, e informaron que aunque el <sup>99m</sup>Tc-MIBI tiene una eliminación más lenta en las regiones miocárdicas isquémicas, la diferencia no es estadísticamente significativa. Por otra parte, en este último estudio los autores hallaron que la velocidad de eliminación del <sup>99m</sup>Tc-MIBI en los estudios en estrés fue significativamente mayor que en los estudios en reposo. Concluyeron que la captación temprana de <sup>99m</sup>Tc-MIBI correlaciona con el flujo sanguíneo coronario regional y, por lo tanto, las imágenes tempranas de CPM reflejan correctamente la hipoperfusión coronaria. Dado que la menor eliminación de <sup>99m</sup>Tc-MIBI en las regiones isquémicas y la redistribución pueden cambiar la velocidad de cuentas obtenidas en esas regiones, las mediciones de CPC usando imágenes de CPM reflejan más concisamente el valor correcto. En 180 estudios de CPM se halló mayor frecuencia de CPC aumentado en pacientes con enfermedad coronaria que en los controles normales (34% vs. 13%,  $p < 0.01$ ).<sup>11</sup> Hurwitz y colaboradores<sup>15</sup> hallaron elevada correlación entre el CPC y las estenosis coronarias y la disfunción ventricular izquierda ( $p < 0.00001$ ). En otro estudio realizado en nuestra clínica se halló una buena correlación entre el CPC y la presencia y extensión de la isquemia miocárdica.<sup>24</sup> Sciagra y colaboradores<sup>21</sup> informaron que el CPC era significativamente mayor en los pacientes con enfermedad ventricular izquierda que en los controles normales ( $p < 0.00001$ ). Romanens y colaboradores<sup>19</sup> informaron que el CPC tiene mayor sensibilidad pero menor especificidad que el defecto en el tamaño de perfusión y la dilatación ventricular izquierda transitoria para evaluar la enfermedad coronaria grave. Guibbini y colaboradores<sup>20</sup> hallaron que el CPC es significativamente mayor, tanto en la CPM en reposo como en ejercicio, en los pacientes con disfunción ventricular izquierda que en los controles ( $p < 0.001$ ). Choy y colaboradores<sup>22</sup> determinaron que el CPC posestrés correlacionaba significativamente con el puntaje semicuantitativo de enfermedad coronaria obtenido de un estudio por CPM ( $p = 0.009$ ) y que dicho CPC era significativamente mayor que el obtenido en reposo ( $p = 0.003$ ). Además, hallaron un CPC posestrés significativamente mayor en los pacientes con disfunción ventricular izquierda ( $p < 0.02$ ) y notaron que aunque los CPC posestrés y en reposo correlacionaban significativamente con la disfunción ventricular izquierda ( $p = 0.0004$  y  $p = 0.046$ , respectivamente), la correlación del valor posestrés fue notablemente más obvia que la de los valores en reposo. De acuerdo con sus resultados, los autores concluyeron que el posible mecanismo detrás del aumento en la captación pulmonar de <sup>99m</sup>Tc-MIBI es la congestión pulmonar inducida por el ejercicio.

Los cambios resultantes de la administración de dipiridamol alcanzan su efecto máximo al tercer minuto posinfusión y son revertidos rápidamente por la administración de aminofilina.<sup>9</sup> Evaluamos el efecto de la aminofilina sobre el CPC en 72 pacientes sometidos a CPM de esfuerzo con dipiridamol y no pudimos hallar ningún efecto de ese fármaco sobre el CPC en pacientes con isquemia miocárdica o sin ella.<sup>17</sup> Sin embargo, en nuestro estudio los pacientes con isquemia miocárdica tenían un CPC significativamente mayor que los individuos sin isquemia, independientemente de

la administración de aminofilina.

Los efectos del tabaquismo sobre el CPC son tema de controversia. Mientras que Bacher-Stier y colaboradores<sup>10</sup> no hallaron efecto del tabaquismo sobre el CPC, Kao y colaboradores<sup>16</sup> sugirieron que los fumadores tienen CPC más elevado que los no fumadores. De acuerdo con una revisión de la literatura, la diabetes mellitus y el infarto miocárdico previo deben ser tenidos en cuenta al calcular el CPC a partir de la CPM con <sup>99m</sup>Tc-MIBI, dado que en ambas patologías suele hallarse un CPC aumentado.<sup>10,18</sup> Por lo tanto, en caso de diabetes mellitus o de infarto miocárdico previo, debe tenerse precaución en el uso del CPC de <sup>99m</sup>Tc-MIBI con fines diagnósticos o pronósticos.

Aunque la ventriculografía de equilibrio con radionúclidos o la evaluación ecocardiográfica, o ambas, brindan mayor información, el CPC obtenido a partir de la CPM parece ser una variable adicional para evaluar la disfunción ventricular izquierda y establecer el pronóstico en pacientes con enfermedad coronaria grave. Dado que la presencia de diabetes mellitus o infarto miocárdico previo o ambos produce un aumento en la captación pulmonar, el CPC debe ser evaluado con precaución en esos casos. Serán necesarios estudios futuros con un gran número de pacientes para identificar el valor clínico del CPC.

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/dat028/02517010.htm>

**■ Bibliografía**

1. Weiss AT, Borman DS, Lew AS, Nielsen J, Potkin B, Swan HJ, Waxman A, Maddahi J. Transient ischemic dilatation of the left ventricle on stress thallium-201 scintigraphy: a marker of severe and extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:752-759.
2. Chouraqui P, Rodrigues EA, Berman DS, Meddahi J. Significance of dipyridamole-induced transient dilatation of the left ventricle during thallium-201 scintigraphy in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66:689-694.
3. Iskenderian AS, Heo J, Nguyen T, Lyons E, Paugh E. Left ventricular dilatation and pulmonary thallium uptake after single-photon emission computer tomography using thallium-201 adenosine-induced coronary artery hyperemia. *Am J Cardiol* 1990; 66:807-811.
4. Bingham JB, McKusick KA, Strauss HW, Boucher CA, Pohost GM. Influence of coronary artery disease on pulmonary uptake of thallium-201. *Am J Cardiol* 1980; 46:821-826.
5. Mahmood S, Buscombe JR, Ell PJ. The use of thallium-201 lung/heart ratios. *Eur J Nucl Med* 1992;19:807-814.
6. Aksut SV, Mallavarapu C, Russell J, Heo J, Iskenderian AS. Implications of increased thallium lung uptake during exercise single photon emission computed tomography imaging. *Am Heart J* 1995;367-373.
7. Chaffartzik W, Poole DC, Derion T, Tsukimoto K, Hogan MC, Arcos JP, Bebout DE, Wagner PD.  $V_e/Q$  distribution during heavy exercise and recovery in humans: implications for pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1992; 72:1657-1667.
8. Minamiji K, Maeda K, Nakashima Y, Kajiya T, Ohmori Y, Fukuzaki H. Assessment of left ventricular dysfunction by thallium-201 lung uptake during exercise in coronary artery disease. *Jpn Circ J* 1983;47:381-390.
9. Ogilby JD, Kegel JG, Heo J, Iskenderian AE. Correlation between hemodynamic changes and tomographic sestamibi imaging during dipyridamole-induced coronary hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:75-82.

✘ **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](mailto:relacion@siicsalud.com)

# Epidemiología de la diabetes gestacional

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad del País Vasco, Bilbao, España



Dr. Alfonso J. Herruzo Nalda

Catedrático de Obstetricia y Ginecología, Universidad del País Vasco, Bilbao, España.  
En colaboración con el doctor Juan Mozas Moreno.

La información **resaltada** consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat021/01110000.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 diabetes mellitus gestacional (DMG) es una patología que se asocia con elevada morbilidad materna. La prueba de cribado estaría indicada en todas las gestantes, ya que los factores de riesgo relacionados clásicamente con la DMG no son suficientes para su diagnóstico estricto*

Algunas pacientes presentan diabetes mellitus (DM) antes del embarazo (DM pregestacional), aunque en la mayoría de los casos el diagnóstico se hace por primera vez durante la gestación. La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa diagnosticado por primera vez durante el embarazo, aplicándose la definición independientemente de la necesidad de utilizar modificaciones dietarias o insulina para el tratamiento, o de su persistencia una vez finalizada la gestación. No se excluye la posibilidad de que la intolerancia a la glucosa fuera anterior al embarazo, sin que hubiera sido diagnosticada. A partir de la sexta semana postparto, la paciente debe ser reclasificada en las categorías patológicas actualmente aceptadas (diabetes, alteración de la glucemia en ayunas o alteración de la tolerancia a la glucosa) o como normoglucémica, lo que sucede en la mayoría de los casos.

En los últimos años se ha propuesto una serie de cambios en la clasificación y diagnóstico de esta patología. Estos deberían ser considerados por los obstetras de cada país teniendo en cuenta las características específicas de su población de gestantes y las posibilidades del sistema sanitario en el que trabajan.

Cerca del 5% de las gestantes padecen DMG durante el

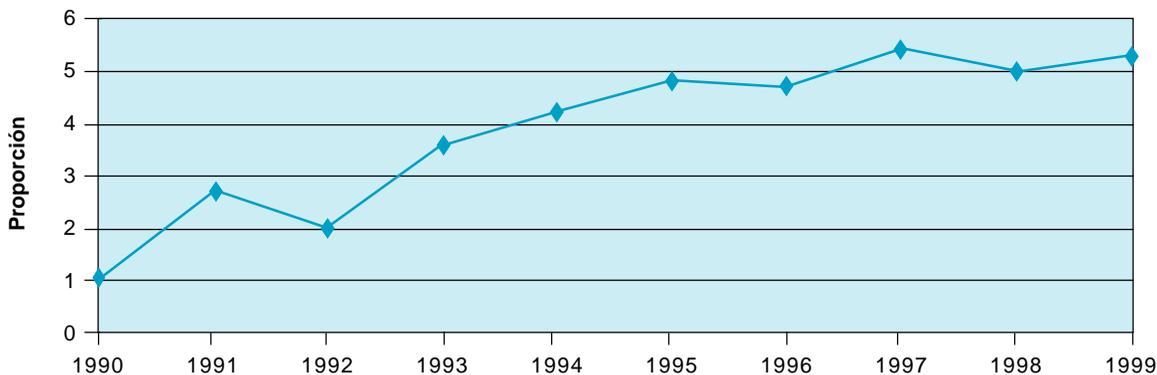
embarazo en los países occidentales, aunque la prevalencia puede oscilar de 1 a 14% de los embarazos según la población estudiada (factores raciales, geográficos y hábitos dietarios) y la estrategia diagnóstica empleada; la tasa de diagnósticos aumentará al disminuir el umbral de glucemia considerado para la definición y al hacer la prueba de cribado de forma universal.

Entre los factores de riesgo asociados a la aparición de DMG se encuentran: edad materna igual o mayor de 25 años, multiparidad, obesidad materna, antecedentes familiares de diabetes y personales de DMG en embarazos previos, y pertenecer a grupos étnico-raciales con elevada prevalencia de diabetes tales como latinoamericanos, nativos americanos, asiáticos o afroamericanos.

Hay acuerdo en que la DMG debe ser diagnosticada y tratada en el embarazo porque se asocia con un aumento de la morbimortalidad perinatal y materna. Los niveles de glucemia se correlacionan directamente con la aparición de estas complicaciones. No obstante, las características epidemiológicas de cada población deben conocerse, porque pueden modular tanto la incidencia de esta patología como las estrategias diagnósticas y terapéuticas que pueden emplearse para su vigilancia y corrección.

Mediante la indicación de la prueba de cribado (test de O'Sullivan) realizada entre las semanas 24 y 28 de gestación y el posterior diagnóstico de confirmación (test de tolerancia a 100 g de glucosa oral) utilizando cifras de glucemia umbrales de 105, 190, 165 y 145 mg/dl para los tiempos 0, 60, 120 y 180 minutos, en nuestra población de gestantes, se demostró una tasa media de 3% de diagnósticos de DMG (dos o más valores iguales o superiores a los reseñados en la prueba diagnóstica) y nos permitió señalar una serie de características epidemiológicas en nuestro medio. Los datos

Figura 1. Evolución de la tasa de gestantes diagnosticadas de diabetes mellitus gestacional en nuestra población.



fueron obtenidos de una revisión realizada entre 1990 y 1995 sobre 28 879 partos de fetos con peso mayor de 1 000 g atendidos en el Hospital Universitario «Virgen de las Nieves» de Granada.

La proporción de gestantes diagnosticadas de DMG entre las que tuvieron recién nacidos de más de 1 000 g de peso presentó un aumento progresivo del 1% en 1990 a 4.8% en 1995. Esto se debió a que el control de la población de embarazadas se fue haciendo más estricto con la generalización del uso de la prueba de cribado de esta patología en ese período. Con posterioridad al estudio comentado, la tasa de diagnóstico de DMG ha permanecido prácticamente estable entre los años 1996 y 1999 (figura 1).

Entre las gestantes diagnosticadas de DMG, el 71.4% sólo requirió recomendaciones sobre ejercicio físico y dieta, mientras que el 28.5% restante precisó también tratamiento con insulina.

El incremento de la edad materna y de la paridad así como la existencia de antecedentes familiares de diabetes se mostraron como factores de riesgo para el diagnóstico de DMG, pero no el antecedente de malos resultados obstétricos que pudieran derivarse de la enfermedad (fetos muertos o recién nacidos macrosómicos anteriores).

La edad materna avanzada ha constituido un elemento importante para valorar la población de riesgo para padecer diabetes. Se utilizaron distintos puntos de corte para seleccionar el grupo de gestantes que debían someterse al *screening* de DMG. El Comité internacional de expertos para el diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus señala que existen ciertos factores que colocarían a la mujer en bajo riesgo para desarrollar DMG y, por tanto, no habría una buena relación costo-beneficio para realizar *screening* en tales pacientes. Este grupo de bajo riesgo corresponde a las mujeres menores de 25 años, de peso corporal normal, que no tienen antecedentes diabetes en familiares de primer grado y que no sean miembros de un grupo étnico-racial con elevada prevalencia de diabéticos (latinoamericanos, nativos americanos, asiáticos o afroamericanos). Las embarazadas que reúnan todos estos criterios, según esas recomendaciones, no necesitarían realizarse cribado de DMG.

Durante el embarazo, las pacientes del estudio presenta-

ron tasas más elevadas de complicaciones asociadas que el resto de la población de gestantes en las que se había excluido esta patología. Entre las complicaciones habitualmente relacionadas con DMG se encontró significación estadística para hidramnios, estados hipertensivos del embarazo e infección del tracto urinario. Estos hallazgos refuerzan la importancia de la morbilidad de esta enfermedad y la necesidad de diagnóstico y tratamiento, así como de la detección precoz y tratamiento oportuno de las repercusiones sobre la madre y el feto.

Como conclusión, se puede señalar que la DMG es una patología que se asocia con elevada morbilidad materna y cuyo diagnóstico, con la generalización de la prueba de cribado, ha mostrado una proporción creciente en nuestro medio. Por esta razón la prueba estaría indicada en todas las gestantes, ya que los factores de riesgo relacionados clásicamente con la DMG no son suficientes para su diagnóstico estricto. En efecto, cuando se investiga la DMG en función de la presencia de factores de riesgo para esta patología, pueden quedar sin diagnosticar casi la mitad de las gestantes que aparecerían si se realizara cribado universal, especialmente primigestas, a causa de la ausencia de antecedentes de riesgo relacionados con embarazos previos.

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

► Recepción: 26/12/ 2000 ► Aprobación: 9/1/2001

**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.siicalud.com/dato/dat021/01110000.htm>

# Impedancia arterial durante la terapia hormonal de reemplazo

*Instituto de Investigaciones Cardiovasculares, Vrije Universiteit.  
Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario, Vrije  
Universiteit, Amsterdam, Países Bajos.*

**Dra. M.S. Post** Proyecto «Ageing Women», Instituto de Investigaciones Cardiovasculares, Vrije Universiteit. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario, Vrije Universiteit, Amsterdam, Países Bajos.

En colaboración con los doctores W.M. van Baal y M.J. van der Mooren, y el profesor P. Kenemans.

La información **resaltada** consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat021/00n28000.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**

*Una investigación holandesa comprobó la reducción de la impedancia en la arteria uterina y en la central de la retina luego de 15 meses de tratamiento hormonal en mujeres posmenopáusicas sanas. Si bien los resultados concuerdan con estudios previos, aún se discute la posibilidad de extrapolación de este hallazgo a la totalidad del aparato circulatorio*

En las décadas pasadas se ha llevado a cabo una gran cantidad de investigaciones para estudiar los efectos de la terapia estrogénica de reemplazo (TER) y de la terapia hormonal de reemplazo (THR) sobre indicadores cardiovasculares secundarios en mujeres posmenopáusicas.<sup>1</sup> La presente investigación se inició a partir de estudios epidemiológicos en los que se observaba la reducción del riesgo cardiovascular inducida por la TER y la THR en mujeres posmenopáusicas sanas en proporciones del 40% al 60%.<sup>2,3</sup> En la actualidad se piensa que el efecto cardioprotector se debe a cambios favorables que probablemente ocurren en múltiples factores como lípidos, lipoproteínas, factores hemostáticos y hemodinámicos, funcionamiento de las células endoteliales, tono muscular y elasticidad de la pared vascular.<sup>1</sup>

El efecto directo de la TER y de la THR sobre los vasos puede estudiarse a través de la medición de la velocidad sistólica y diastólica de la sangre en el interior de las arterias con la ayuda del ecodoppler color. El índice de pulsatilidad (IP), calculado a partir de la variación máxima de la frecuencia sistólica y diastólica, constituye una forma de medición de la impedancia al flujo sanguíneo distal al punto elegido. Los valores más elevados de IP indican mayor impedancia. El presente artículo intenta resumir nuestros recientes hallazgos en este campo<sup>4</sup> y debatir los resultados a la luz de la bibliografía disponible acerca de este tema como también su repercusión clínica.

## Resumen del estudio de van Baal y colaboradores<sup>4</sup>

El objetivo de este ensayo prospectivo de 15 meses de duración fue establecer los efectos de la THR combinada de manera secuencial a largo plazo sobre la impedancia al flujo sanguíneo en las arterias uterina, central de la retina y oftálmicas en mujeres posmenopáusicas aparentemente sanas no histerectomizadas.

Las mujeres que cumplían con los criterios de inclusión fueron distribuidas al azar para recibir THR secuencial combinada (grupo THR, n = 15) o para no recibir ningún tratamiento (grupo control, n = 15). El tratamiento secuencial combinado consistió en 1 mg/d de 17β-estradiol micronizado

combinado con 5 o 10 mg/d de didrogesterona. La asignación para recibir 5 o 10 mg se llevó a cabo con la modalidad doble ciego.

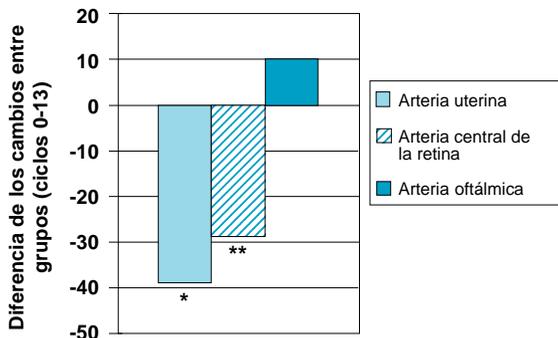
Para determinar la impedancia al flujo (índice de pulsatilidad) se realizó el ecoDoppler color de las arterias uterina, central de la retina y oftálmica. Las mediciones se llevaron a cabo al comienzo y en la fase de administración de estrógenos solamente de los ciclos número 4, 13 y 17, y también en la fase de tratamiento con estradiol más didrogesterona del ciclo 13. Esta última se realizó para examinar el efecto específico de la didrogesterona sobre la impedancia.

Al inicio las mujeres contaban con una edad promedio de 52 años (desvío estándar [DE] = 3 años); índice de masa corporal promedio igual a 25.1 kg/m<sup>2</sup> (DE = 1.0 kg/m<sup>2</sup>); nivel promedio de colesterol de 6.3 mmol/l (DE = 0.3 mmol/l) y de FSH de 48 UI/l (DE = 4.7 UI/l). No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el THR con respecto a las características iniciales mencionadas y tampoco con respecto a la duración de la amenorrea, tensión arterial, hábito de fumar, concentración de estradiol o IP basal de las 3 arterias estudiadas. Tampoco se registraron diferencias significativas en las características ni en los valores del IP entre los subgrupos que recibieron 5 o 10 mg de didrogesterona ni al inicio del estudio ni durante los 13 ciclos de seguimiento. Por lo tanto estos dos subgrupos en el análisis fueron considerados de manera conjunta.

En comparación con el grupo control, el análisis de la covarianza para mediciones reiteradas (ANCOVA) con los valores al comienzo y la duración de la amenorrea como covariables constantes reveló la disminución significativa del promedio del IP de la arteria uterina (p < 0.0001) y de la arteria central de la retina (p = 0.01). Sin embargo no ocurrió lo mismo con la arteria oftálmica.

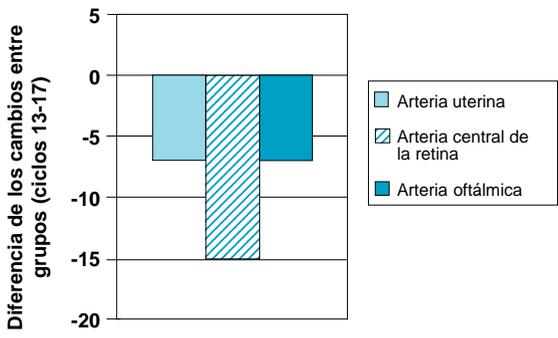
Los cambios relativos en el IP de las arterias uterina y central de la retina fueron más notables en el período contado desde el inicio hasta el cuarto ciclo del tratamiento. En el decimotercer ciclo, el grupo THR demostró un porcentaje de cambio promedio, respecto del grupo control, de -39% y -29%, respectivamente (figura 1). Durante la fase en la cual se combinaba estradiol con didrogesterona en el ciclo número 13, el grupo THR reveló un incremento de los valores del IP en la arteria uterina y en la arteria central de la retina que no resultó significativo en comparación con la fase en la que se administraba solamente estradiol. En un análisis posterior se comparó a las mujeres que presentaban valores iniciales de IP superiores a la mediana con las que contaban con valores que estaban por debajo. En el cuarto ciclo, las mujeres del grupo THR con los valores de base mayores que la mediana evidenciaron que el IP de las arterias uterina y central de la retina sufría una reducción más ostensible luego de la corrección correspondiente al IP inicial (p < 0.002

**Figura 1.** Diferencias en el porcentaje de cambio desde el nivel basal hasta el ciclo 13 (porcentaje de cambio en el grupo de THR menos el porcentaje de cambio en el grupo control).



\* P < 0.001: referencia (4)  
 \*\* P = 0.01: referencia (4)

**Figura 2.** Diferencias en el porcentaje de cambio desde el ciclo 13 al 17 (porcentaje de cambio en el grupo de THR menos el porcentaje de cambio en el grupo control).



para ambas). Los cambios absolutos fueron: en la arteria uterina -1.5 y en la arteria central de la retina -0.5, en comparación con las de valores iniciales menores cuyos cambios absolutos fueron +0.08 y -0.08 respectivamente. Luego de la administración de 2 mg de estradiol más 10 mg de didrogesterona durante los últimos 4 ciclos del estudio no se observaron cambios estadísticamente significativos al compararlos con el ciclo número 13 (figura 2).

Se constató una relación directa entre los valores iniciales del IP de la arteria uterina con la edad y con la duración de la amenorrea (Spearman r = 0.42, p = 0.01; Spearman r = 0.48, p = 0.008 respectivamente). Los cambios absolutos en el IP desde el inicio del estudio y hasta el ciclo número 4 mostraron una correlación estadísticamente significativa con la duración de la amenorrea (Spearman r = -0.70, p = 0.001) y el IP inicial (Spearman r = -0.87, p = 0.00008). El modelo de regresión múltiple que utilizó los cambios en el IP uterino como factor dependiente y la duración de la amenorrea y el IP inicial como variables independientes reveló que la duración de la amenorrea no se relaciona significativamente con cambios en el IP, pero sí lo hace con el IP inicial (Spearman r = 0.86, p = 0.0007).

**Discusión**

*Informes sobre estudios*

Nuestro equipo ha llevado a cabo la revisión de la bibliografía disponible acerca del THR y el IP en las arterias uterina, central de la retina y oftálmica. Esta revisión se resume en las tablas 1a, 1b y 2. La reducción de la impedancia al flujo sanguíneo en la arteria uterina durante la THR observada en nuestro estudio concuerda con la mayor parte de la biblio-

grafía (tablas 1a y 1b). Así como se muestra en estas tablas, la mayoría de los trabajos carecen de un diseño aleatorizado y controlado. En cuanto al efecto de la THR sobre la impedancia en las arterias central de la retina y oftálmica (tabla 2) se ha publicado una cantidad mucho más reducida de artículos cuyos datos concuerdan sólo parcialmente con nuestras observaciones. Esto puede explicarse en parte por las diferencias en el diseño y en el regimen de THR utilizado.

*Papel de los indicadores secundarios*

La reducción de la impedancia al flujo sanguíneo observada en relación con la THR fue mayor en las mujeres que presentaban los valores iniciales más altos y concuerda con los hallazgos de otros indicadores secundarios tales como la homocisteína<sup>5-7</sup> y la lipoproteína (a).<sup>8-10</sup> Los valores más elevados de estos factores se relacionan con el aumento del riesgo de enfermedad arterial coronaria. Desde el punto de vista clínico puede pensarse que las mujeres con valores iniciales más altos serían las más beneficiadas por la reducción inducida por la THR.

Sin embargo, todos estos factores son indicadores secundarios. Por lo tanto puede cuestionarse cuál es el papel de la reducción de la impedancia al flujo sanguíneo en la arteria uterina y en la central de la retina con respecto a la disminución del riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas sanas. En los últimos años se publicaron dos ensayos de prevención secundaria con indicadores cardiovasculares sólidos cuyos resultados contrastan diametralmente con los efectos positivos de la TER y de la THR respecto de la aparición de enfermedad arterial coronaria en los estudios de observación. En primer término, en 1998 se publicaron los resulta-

**Tabla 1A: Efectos de la terapia hormonal de reemplazo sobre la impedancia al flujo en la arteria uterina en estudios transversales**

Primer autor (referencia)	Regímenes	N	Duración (meses)	IP
Pirhonen 1993 (18)	• E <sub>2</sub> valerato CS 1 o 2 mg o E <sub>2</sub> t 50 mg <sup>§</sup>	143	?	-41 <sup>a</sup> **
	• Primeros FORMER usuarios de THR (2 años atrás)	18		-19 <sup>a</sup> **
	• Controles = nunca tratados	271		
Zalud 1993 (19)	• CC EEC 0.625 mg + AMP2.5 mg	20	>12	IR: sin cambios <sup>a</sup>
	• Controles = no tratados	89		
Dören 1997 (20)	• CC E <sub>2</sub> 2 mg + estriol 1 mg + ANE 1mg	33	60 ± 24	-18 <sup>a</sup> **
	• Controles = no tratados	21		
Tanawattanacharoen 1999 (21)	• CC EEC 0.625 mg + AMP 2.5 mg	18	21.3	IR: -3 <sup>a</sup> **
	• Controles = no tratados	20		

THR = terapia hormonal de reemplazo; N = número de participantes; IP = índice de pulsatilidad; IR = índice de resistencia; CS = combinación secuencial; CC = combinación continuada; E<sub>2</sub> = estradiol; t = transdérmico; EEC = estrógenos conjugados equinos; AMP = acetato de medroxiprogesterona; ANE = acetato de noretisterona.

? duración del tratamiento desconocida, % de cambio en el IP/IR versus controles, § combinación secuencial con 5 progestágenos diferentes,

\* calculada a partir de los valores de IP/IR que figuran en el artículo, \* indica cambios significativos (P < 0.05)

Tabla 1B: Efectos de la terapia hormonal de reemplazo (THR) sobre la impedancia al flujo en la arteria uterina en estudios prospectivos

Primer autor (referencia)	Regímenes	N	Duración (meses)	IP
Bourne 1990 (22)	• CS t E <sub>2</sub> 50 mg + ANE 0.7-1.05 mg	10	1.5	-50 <sup>b*</sup>
Hillard 1992 (23)	• CS t E <sub>2</sub> 50 mg + AMP 0.7 mg o acetato de noretindrona 0.7 mg	12	2	-47 <sup>b*</sup>
Järvelä 1997 (24)	• CC t E <sub>2</sub> 50 mg + SILL	13	6	-9 <sup>b#</sup>
Cacciatori 1998 (25)	• CS t E <sub>2</sub> 50 mg + ANE 0.25 mg • CS E <sub>2</sub> 2 mg + ANE 1 mg	33 30	12	-40 <sup>b*</sup> -39 <sup>b*</sup>
Exacoustós 1999 (26)	• CS t E <sub>2</sub> 50 mg + didro 10 mg	20	3-40	-35 <sup>b#*</sup>
Van Baal 1999 (4)	• CS E <sub>2</sub> 1 mg + didro 5 o 10 mg • Controles = no tratados	14 15	12	-39 <sup>a*</sup>
Battaglia 1999 (27)	• CS t E <sub>2</sub> 50 mg + AMP 10 mg	57	6	-28 <sup>b*</sup>
Cagnacci 2000 (28)	• CS t E <sub>2</sub> 50 mg + ANE 0.25 mg	48 11	12 48 (subpob 50 mg)	fase E: -33 <sup>b#*</sup> fase E+P: -9 <sup>b#*</sup> Ambas fases: -20 <sup>b#*</sup>

Todos los estudios fueron prospectivos y no controlados, excepto el estudio de van Baal y colaboradores (4) que fue aleatorizado y controlado. THR = terapia de reemplazo hormonal; N = número de participantes; IP = índice de pulsatilidad; CS = combinación secuencial; CC = combinación continuada; E<sub>2</sub> = estradiol; t = transdérmico; ANE = acetato de noretisterona; AMP = acetato de medroxiprogesterona; SILL = sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; EEC = estrógenos conjugados equinos; didro = dihidroprogesterona (DIHROGESTERONE); subpob = subpoblación

<sup>a</sup> % de cambio en el IP versus niveles basales y controles, <sup>b</sup> % de cambio en el PI versus niveles basales, <sup>#</sup> calculada a partir de los valores de IP que figuran en el artículo, \* indica cambios significativos (P < 0.05)

Tabla 2: Efectos de la terapia hormonal de reemplazo (THR) sobre la impedancia al flujo en la arteria central de la retina y en la oftálmica en estudios prospectivos

Primer autor (referencia)	Regímenes	N	Duración (meses)	Arteria central de la retina	Arteria oftálmica
Belfort 1995 (15)	• E <sub>2</sub> 2 mg	10	2	IR: -10 <sup>b#</sup>	IR: +3 <sup>b#</sup>
Hata 1997 (29)	• CC EEC 0.625 mg + AMP 2.5 mg	10	1		IP: -19 <sup>b#*</sup>
Van Baal 1999 (4)	• CS E <sub>2</sub> 1 mg + didro 5 o 10 mg • Controles = no tratados	14 15	12	IP: -29 <sup>a*</sup>	IP: +6 <sup>a</sup>
Battaglia 1999 (27)	• CS t E <sub>2</sub> 50 mg + AMP 10 mg	57	6		IP: -18 <sup>b*</sup>

Todos los estudios fueron prospectivos y no controlados, excepto el estudio de van Baal y colaboradores (4) que fue aleatorizado y controlado. THR = terapia de reemplazo hormonal; N = número de participantes; IR = índice de resistencia; IP = índice de pulsatilidad; CS = combinación secuencial; CC = combinación continuada; CS = combinación secuencial; E<sub>2</sub> = estradiol; t = transdérmico; AMP = acetato de medroxiprogesterona; EEC = estrógenos conjugados equinos; didro = dihidroprogesterona (DIHROGESTERONE).

<sup>a</sup> % de cambio en el IP versus niveles basales y controles, <sup>b</sup> % de cambio en el IP/IR versus niveles basales, <sup>#</sup> calculada a partir de los valores de IP/IR que figuran en el artículo, \* indica cambios significativos (P < 0.05)

dos del Estudio Sobre el Corazón y la Terapia de Reemplazo con Estrógenos y Progesterona.<sup>11</sup> El trabajo mencionado consistía en un ensayo de prevención secundaria aleatorizado a doble ciego controlado por placebo y con sólidos indicadores. El estudio incluyó 2 800 mujeres con enfermedad arterial coronaria que recibieron un seguimiento cuyo promedio de duración fue 4.1 años luego de un año de terapia con estrógenos equinos conjugados combinados administrados de manera continuada con acetato de medroxiprogesterona. En el grupo que había recibido la terapia hormonal se encontraron diferencias favorables estadísticamente significativas en las cifras de lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) y en las de alta densidad (colesterol HDL) en comparación con el grupo que había recibido un placebo. No obstante, aunque con un nulo efecto final, en este trabajo fue estadísticamente significativa la mayor cantidad de eventos cardiovasculares durante el primer año de tratamiento seguido por menores cantidades de estos eventos en el cuarto y quinto año en el grupo tratado con hormonas en comparación con el que recibió un placebo. En segundo término, en el 2000 se publicaron los resultados del Ensayo sobre Terapia de Reemplazo con Estrógenos y Arterioesclerosis,<sup>12</sup> que también es un estudio de prevención secundaria aleatorizado a doble ciego y controlado por

placebo. En este estudio las mujeres con enfermedad arterial coronaria verificada por angiografía fueron distribuidas al azar para recibir un regimen de TER con estrógenos equinos conjugados, de THR con estrógenos equinos combinados de manera continuada con medroximetilprogesterona, o placebo. Al cabo del seguimiento que tuvo una duración promedio de 3.2 años se encontraron cambios beneficiosos en las cifras de colesterol LDL y HDL en los grupos de TER y THR. Sin embargo en comparación con el grupo que recibió placebo no se verificaron cambios importantes en los resultados de las angiografías ni en las tasas de eventos cardiovasculares.

#### Importancia clínica de los vasos estudiados

Tanto en la bibliografía como en nuestro estudio la disminución más pronunciada de la impedancia al flujo sanguíneo se verificó en la arteria uterina, una pequeña arteria extremadamente sensible a los estrógenos.<sup>13</sup> Los efectos de la THR sobre la carótida,<sup>14</sup> la arteria de la retina<sup>4,15</sup> y las arterias femorales son menos pronunciados en comparación con el que puede verificarse en la arteria uterina. Por lo tanto existen dudas acerca de la posibilidad de extrapolación de los efectos inducidos por la THR observados en la arteria uterina al sistema cardiovascular en general.

Los efectos encontrados en las arterias del ojo son muy interesantes. Estas arterias son comparables anatómicamente y funcionalmente con las arterias intracraneanas del mismo calibre.<sup>16</sup> Se ha sugerido una asociación entre la mejoría de la función cognitiva y el flujo sanguíneo cerebral.<sup>17</sup> Es posible que el efecto positivo de la THR sobre la función cognitiva se relacione parcialmente con los efectos vasodilatadores de la THR sobre los vasos intracraneanos pequeños. La disminución de la función cognitiva es, como la enfermedad cardiovascular, un problema de gran importancia en la población añosa de los países occidentales y por lo tanto el efecto sustancial de la THR sobre estas arterias puede tener consecuencias clínicas de gran importancia.

### Conclusión

En nuestro estudio aleatorizado, controlado y a doble ciego hemos encontrado disminución significativa de la impedancia al flujo sanguíneo en la arteria uterina y en la central de la retina durante 15 meses de tratamiento con THR en mujeres posmenopáusicas sanas. Aún se discute la importancia clínica de estos hallazgos. Para responder a este cuestionamiento se necesita continuar con las investigaciones a largo plazo con sólidos indicadores clínicos y mediciones de varios marcadores cardiovasculares, tanto en mujeres posmenopáusicas sanas como en quienes presentan compromiso al aparato cardiovascular.

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

► Recepción: 12/7/2000 ► Aprobación: 27/11/2000

#### 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.siicalud.com/dato/dat021/00n28000.htm>

### Bibliografía

1. Van Baal WM, Kooistra T, Stehouwer CD. Cardiovascular disease risk and hormone replacement therapy (HRT): a review based on randomised, controlled studies in postmenopausal women. *Curr Med Chem* 2000; 7(5):499-517.
2. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335(7):453-461.
3. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998; 19:55-72.
4. Van Baal WM, Kenemans P, Stehouwer CD, Peters-Muller ER, Van Vugt JM, Van der Mooren MJ. Sequentially combined hormone replacement therapy reduces impedance to flow within the uterine and central retinal arteries in healthy postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(6):1365-1373.
5. Van der Mooren MJ, Wouters MG, Blom HJ, Schellekens LA, Eskes TK, Rolland R. Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1994; 24(11):733-736.
6. Mijatovic V, Kenemans P, Netelenbos C, Jakobs C, Popp-Snijders C, Peters-Muller ER et al. Postmenopausal oral 17beta-estradiol continuously combined with dydrogesterone reduces fasting serum homocysteine levels. *Fertil Steril* 1998; 69(5):876-882.
7. Van Baal W, Smolders RG, Van der Mooren MJ, Teerlink T, Kenemans P. Hormone replacement therapy and plasma homocysteine levels. *Obstet Gynecol* 1999; 94(4):485-491.
8. Mijatovic V, Kenemans P, Netelenbos JC, Peters-Muller ER, Van Kamp GJ, Voetberg GA et al. Oral 17 beta-estradiol continuously combined with dydrogesterone lowers serum lipoprotein(a) concentrations in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocr Metabol* 1997; 82(11):3543-3547.
9. Van der Mooren MJ, Demacker PN, Thomas CM, Borm GF, Rolland R. A 2-year study on the beneficial effects of 17 beta-oestradiol-dydrogesterone therapy on serum lipoproteins and Lp(a) in postmenopausal women: no additional unfavourable effects of dydrogesterone. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol* 1993; 52(2):117-123.
10. Taskinen MR, Puolakka J, Pyorala T, Luotola H, Bjaorn M, Kaarianen J et al. Hormone replacement therapy lowers plasma Lp(a) concentrations.

Comparison of cyclic transdermal and continuous estrogen-progestin regimens. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(10):1215-1221.

11. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280(7):605-613.
12. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:522-9.
13. Lantta M, Karkkainen J, Lehtovirta P. Progesterone and estradiol receptors in the cytosol of the human uterine artery. *Am J Obstet Gynec* 1983; 147(6):627-633.
14. Jackson S, Vyas S. A double-blind, placebo controlled study of postmenopausal oestrogen replacement therapy and carotid artery pulsatility index. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(4):408-412.
15. Belfort MA, Saade GR, Snabes M, Dunn R, Moise KJ, Jr., Cruz A et al. Hormonal status affects the reactivity of the cerebral vasculature. *Am J Obstet Gynec* 1995; 172:1273-1278.
16. Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol Rev* 1975; 55:383-417.
17. Funk JL, Mortel KF, Meyer JS. Effects of estrogen replacement therapy on cerebral perfusion and cognition among postmenopausal women. *Dementia* 1991; 2:268-272.
18. Pirhonen JP, Vuento MH, Makinen JI, Salmi TA. Long-term effects of hormone replacement therapy on the uterus and on uterine circulation. *Am J Obstet Gynec* 1993; 168(2):620-630.
19. Zalud I, Conway C, Schulman H, Trinca D. Endometrial and myometrial thickness and uterine blood flow in postmenopausal women: the influence of hormonal replacement therapy and age. *J Ultrasound Med* 1993; 12(12):737-741.
20. Dören M, Suselbeck B, Schneider HP, Holzgreve W. Uterine perfusion and endometrial thickness in postmenopausal women on long-term continuous combined estrogen and progestogen replacement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9(2):113-119.
21. Tanawattanacharoen S, Panyakhamlerd K, Chaikittisilpa S, Taechakraichana N, Limpaphayom KK. Uterine blood flow response to hormonal replacement therapy in asymptomatic postmenopausal women: a transvaginal Doppler study. *J Med Assoc Thai* 2000; 83(4):368-373.
22. Bourne TH, Hillard TC, Whitehead MI, Crook D, Campbell S. Oestrogens, arterial status, and postmenopausal women. *Lancet* 1990; 335:1470-1471.
23. Hillard TC, Bourne TH, Whitehead MI, Crayford TB, Collins WP, Campbell S. Differential effects of transdermal estradiol and sequential progestogens on impedance to flow within the uterine arteries of postmenopausal women. *Fertil Steril* 1992; 58(5):959-963.
24. Järvelä I, Raudaskoski T, Tekay A, Jouppila P. Effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the uterine artery pulsatility index in postmenopausal hormone replacement therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10(5):350-355.
25. Cacciatore B, Paakkari I, Toivonen J, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Randomized comparison of oral and transdermal hormone replacement on carotid and uterine artery resistance to blood flow. *Obstet Gynecol* 1998; 92:563-568.
26. Exacoustos C, Lello S, Caporale E, Minghetti MC, Angelozzi D, Arduini D et al. Monitoring of hormone replacement therapy in postmenopausal women by transvaginal sonography and color flow doppler: study in different phases of sequential therapy. *Fertil Steril* 1999; 71(3):536-543.
27. Battaglia C, Regnani G, Artini PG, Genazzani AR, Primavera MR, Salvatori M et al. Uterine and cerebral vascularization in postmenopausal women treated with hormone-replacement therapy. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13(4):223-229.
28. Cagnacci A, Arangino S, Draetta FP, Angiolucci M, Volpe A, Melis GB. Transdermal administration of estradiol and norethisterone: effect on the uterus and uterine arteries. *Menopause* 2000; 7(2):117-122.
29. Hata K, Hata T. Effects of oophorectomy and hormone replacement therapy on ophthalmic artery blood flow velocity waveforms. *J Ultrasound Med* 1997; 16(11):737-741.