



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

### Salud(i)Ciencia

es una publicación de SIIC

#### Director Editorial

Rafael Bernal Castro

#### Dirección Científica

Dr. Marcelo Corti

Programa SIIC de Educación Médica  
Continuada (PEMC-SIIC)

#### Consejo Superior

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

Elias N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloa, Eduardo M. Baldi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Juan C. Chachques, Reinaldo Chacón, Marcelo Corti, Carlos Crespo, J. G. de la Garza, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas, Jorge García Badaracco, Estela Giménez, David Grinspan, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirshon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Silvia Jovitis, Miguel A. Largaia, 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, Artun Tchoulamjan, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentiniuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi.

#### Las obras de arte han sido seleccionadas

##### de SIIC Art Data Bases:

Portada y pág. 14 - William Blake, «Europa», 1794; pág. 30 - Domenico Ghirlandaio, «Retrato de un anciano y un niño», tempera sobre tabla, c. 1485; pág. 31 - Francis Bacon, «Trois études pour des figures sous une Croixfixion» (detalle), óleo sobre cartón, 1944; pág. 34 - Georges Seurat, «Tarde de domingo en la isla de la Grande Jatte» (detalle), óleo sobre tela, 1884-86; pág. 38 - Ferdinand Hodler, «Silencio en la tarde» (detalle), c. 1904; pág. 38 - Franz W. Seiwert, «Wall-painting for a photographer» (detalle), óleo sobre tela, 1925; pág. 39 - Bartolomé Muñoz, «El joven mendigo» (detalle), óleo sobre tela, c. 1645; pág. 42 - Grant Wood, «Gótico americano» (detalle), óleo sobre cartón, 1930; pág. 44 - Elihu Vedder, «La copa de la muerte» (detalle), óleo sobre tela, 1885; pág. 45 - Pablo Picasso, «El sueño», óleo sobre tela, 1932; pág. 46 - Jean Tinguely, «Charriot N° 8», metal, madera, motor eléctrico, 1968.

#### SIIC, Consejo superior

Avda. Belgrano 430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina. Tel.: +54 11  
4342 4901, [admiedit@siicsalud.com](mailto:admiedit@siicsalud.com)

Los textos de Salud(i)Ciencia han sido seleccionados de la base de datos SIIC Data Bases. Con excepción de los artículos escritos para SIIC, firmados por sus autores, las demás novedades científicas fueron resumidas objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que resumen. Los contenidos científicos de Salud(i)Ciencia son responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales.

Prohibida su reproducción total o parcial. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 272918. Hecho el depósito que establece la ley N° 11.723. ISSN 1667-8982.

Impreso en G.S. Gráfica, San Luis 540, Avellaneda, Bs. As. Tel.: 4228-6682.

Información adicional en  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

# Expertos invitados

Artículos originales e inéditos expresamente escritos para SIIC por los columnistas y corresponsales médicos expertos

## La heterogeneidad molecular en el miocardio en desarrollo

Universidad de Jaén, Departamento de Biología Experimental,  
Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud, Jaén, España  
Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)



Dr. Diego Franco, Columnista experto de SIIC

Profesor Asociado en Biología Celular, Embriología Molecular, Cardiogénesis, Expresión y Regulación Génica. Universidad de Jaén, Departamento de Biología Experimental, Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud, Jaén, España

*En esta revisión se ilustran los distintos patrones de expresión durante la cardiogénesis y cuáles son sus posibles implicaciones en la práctica clínica.*

La formación del corazón es un proceso complejo en el cual intervienen distintos tipos celulares (Figura 1). En las primeras fases de desarrollo embrionario, dos regiones simétricas conspicuas del mesodermo se diferencian en tejido promiocárdico, expresando así una serie de factores de transcripción que invariablemente las convierten en miocardiocitos. Estas dos regiones promiocárdicas, denominadas crestas cardíacas, se fusionan en la línea media del embrión en desarrollo y dan lugar a un tubo cardíaco inicial, compuesto de dos capas; una capa interna de endocardio rodeada por una capa externa de miocardio. Entre estas dos capas se localiza una sustancia amorfa y acelular a modo de lámina basal denominada gelatina cardíaca.<sup>10</sup>

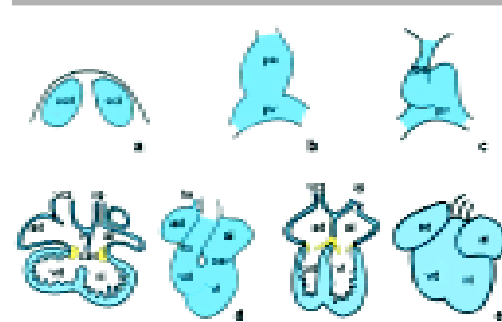
Según se avanza en el desarrollo, el tubo cardíaco inicial se *delamina* del mesodermo dorsal y sufre invariablemente una torsión hacia la derecha. Es a partir de este estadio cuando las futuras regiones ventriculares y auriculares comienzan a vislumbrarse a nivel morfológico y, como veremos más adelante, también a nivel molecular.

En este estadio embrionario se pueden distinguir cinco regiones claramente delimitadas: el tracto de entrada, las cámaras auriculares, el canal aurículo-ventricular, las cámaras ventriculares y el tracto de salida. Es también en este estadio cuando se empiezan a observar los primeros signos de tabicación, dado que entre las cámaras auriculares y ventriculares ya se empiezan a esbozar los futuros tabiques interauricular (tabique interauricular primario) e interventricular (porción muscular), respectivamente. Curiosamente, existe una continuidad morfológica entre las regiones del tracto de entrada, canal aurículoventricular y tracto de salida a nivel de la curvatura interna, lo cual ha llevado a plantear la hipótesis de que la especificación molecular del miocardio auricular y ventricular acontece exclusivamente en las regiones de la curvatura externa.<sup>3</sup> Finalmente cabe resaltar que una de las etapas decisivas durante la morfogénesis cardíaca es la formación y alineamiento de los distintos tabiques cardíacos, para generar así un órgano pulsátil con doble circuito sanguíneo. De este modo, el corazón embrionario sufre una tabicación del tracto de entrada, canal aurículoventricular y tracto de salida que permite obtener entradas y salidas independientes a las cámaras auriculares y ventriculares derecha e izquierda, respectivamente. En este estadio se configura también a

nivel morfológico el sistema de conducción cardíaco, el cual permite que se produzca la contracción sincrónica y acompasada de las distintas cámaras cardíacas.<sup>9</sup> En los últimos años hemos experimentado un gran avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares que regulan la cardiogénesis. Hemos asistido al descubrimiento de un número importante de factores de transcripción específicos del miocardio, así como se ha establecido la amplia heterogeneidad en proteínas estructurales que subyace al miocardio en formación y que se mantiene en la mayoría de los casos en el corazón adulto.<sup>5,6,8</sup>

En este trabajo realizamos una revisión de los distintos patrones de expresión que se observan en el miocardio en desarrollo, así como en el adulto, e ilustrar cuáles son sus implicaciones en la práctica clínica. Para ello es importante resaltar cuáles son los mecanismos de especificación celular que acontecen durante el desarrollo.

Las células de mesodermo en formación reciben señales de los tejidos contiguos en forma de factores de crecimiento secretados que, mediante la activación de receptores de membrana específicos, provocan directa o indirectamente que unos factores de transcripción se transcriban y por tanto sean activos. Estos factores de transcripción generan a su vez respuestas en el núcleo que conllevan a la síntesis de proteínas estructurales, tales como proteínas contráctiles, del citoesqueleto o reguladoras del impulso eléctrico. Así pues, la generación de distintos patrones de expresión de los factores



**Figura 1.** Esquema ilustrativo de las diferentes etapas del desarrollo cardíaco. **a**, crestas precardiacas; **b**, tubo cardíaco inicial; **c**, asa cardíaca; **d**, corazón embrionario, en el cual se observa el inicio del proceso de tabicación de las cámaras auriculares y ventriculares; **e**, corazón fetal, en el cual se observa que el proceso de tabicación se ha completado y las válvulas aurículoventriculares se han desarrollado. **ad**, aurícula derecha; **al**, aurícula izquierda; **cav**, canal aurículoventricular; **ccd**, cresta cardíaca derecha; **cci**, cresta cardíaca izquierda; **pa**, polo arterial; **p**, polo venoso; **te**, tracto de entrada; **td**, tracto de salida; **vcs**, vena cava superior; **vp**, vena pulmonar; **vd**, ventrículo derecho; **vi**, ventrículo izquierdo.

de transcripción, proteínas contráctiles/citosqueleto y proteínas reguladoras del impulso eléctrico es indicativa, respectivamente, de características morfogénicas, estructurales y funcionales del corazón en formación.

En los primeros estadios del desarrollo cardíaco, distintos factores de transcripción tales como MEF2C, Nkx2.5 y GATA4, entre otros, muestran un patrón de expresión homogéneo a lo largo del tubo cardíaco inicial.<sup>8</sup> Otros factores de transcripción muestran sin embargo una regionalización en su expresión en los distintos ejes embrionarios; Tbx5 muestran un gradiente anteroposterior,<sup>3</sup> Hand2 (eHAND) muestra una expresión diferencial en el eje dorsoventral<sup>1</sup> y Pitx2 se expresa exclusivamente en la región izquierda del eje derecha-izquierda.<sup>2</sup> Entre las proteínas estructurales, distintas proteínas sarcoméricas muestran diferencias en el eje anteroposterior, pero no hay evidencias de regionalización en el eje dorsoventral. En el caso del eje derecha-izquierda, existe una proteína de la matriz extracelular, la flectina, que se expresa exclusivamente en la región izquierda.<sup>14</sup> Por el contrario, no existen evidencias de expresión de ninguna de las proteínas involucradas en la generación o conducción del impulso eléctrico en este estadio (Figura 2A).

En el estadio embrionario, la mayoría de los factores de transcripción muestran un patrón homogéneo, tales como los ante-

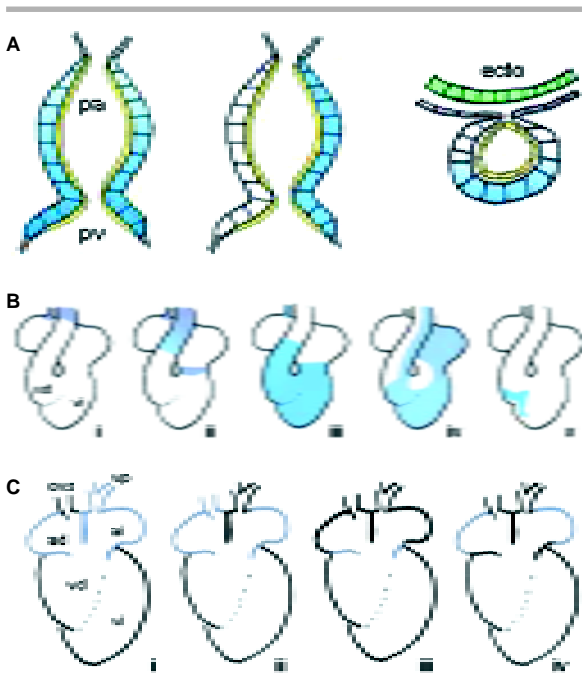
riormente mencionados y otros, como GATA5 y GATA6, solo se expresan en aquellas zonas donde se está produciendo aún el reclutamiento de nuevas células miocárdicas.<sup>12</sup> En este estadio existe un refinamiento de la diferenciación dorsoventral de tal modo que algunos factores de transcripción delimitan las fronteras entre el miocardio primario y el miocardio específico de cámara (auricular y ventricular), como es el caso de Tbx2.<sup>10</sup> A su vez aparecen las primeras diferencias de expresión entre el miocardio sistémico y pulmonar, ilustrados por Hand1 y Hand2.<sup>13</sup> También aparecen los primeros signos de diferenciación del sistema ventricular de conducción, con la expresión de distintos factores de transcripción, Irx2, Irx3 y Tbx3, en las presuntas áreas de formación del fascículo de His y las ramas derecha e izquierda.<sup>4</sup> Las diferencias en el eje derecha-izquierda siguen estando representadas por Pitx2, resaltado que dichas diferencias se mantienen como tales en las cámaras auriculares pero son convertidas en diferencias dorsoventrales en las cámaras ventriculares.<sup>2</sup> Los patrones de expresión de las proteínas contráctiles refuerzan la heterogeneidad molecular en el eje anteroposterior y en las regiones de miocardio primario/cámara (miosinas y actinas), así como en los recién creados compartimientos sistémico/pulmonar (miosinas).<sup>16</sup> Dicha heterogeneidad en la expresión de proteínas contráctiles también se extiende al sistema ventricular de conducción cardíaca.

Las proteínas involucradas en la conducción cardíaca muestran diferencias entre las regiones de miocardio primario/cámara (conexinas),<sup>15</sup> mientras que los distintos canales iónicos muestran el mismo tipo de patrón o bien se expresan de forma homogénea en el corazón embrionario (Figura 2B).

En el estadio fetal, así como en el corazón adulto, las diferencias de expresión de los distintos factores de transcripción quedan refinadas al eje anteroposterior, es decir, entre las cámaras auriculares y ventriculares. Por otro lado, las diferencias de expresión dorsoventral y derecha-izquierda se desvanecen. En definitiva, en los estadios adultos, sólo un número reducido de factores de transcripción siguen expresándose de forma homogénea, tales como Nkx2.5, MEF2C y GATA4, mientras sólo unos pocos se expresan de forma heterogénea en el eje anteroposterior, como por ejemplo Irx4 y Tbx5. La expresión de proteínas contráctiles sigue la misma tendencia que los factores de transcripción en lo que respecta al miocardio ventricular, pero sin embargo se diversifica ampliamente en el miocardio auricular, dando lugar a la diferenciación de al menos cuatro dominios de expresión. Por otro lado, la expresión de canales iónicos es bien homogénea a lo largo del miocardio, tales como los canales de sodio, o muestran diferencias en el eje anteroposterior, tales como las subunidades auxiliares de los canales de potasio IK,<sup>7</sup> o bien presentan heterogeneidad entre el miocardio primitivo y el específico de cámara, tales como las subunidades auxiliares de los canales citoplasmáticos de calcio o distintas bombas de calcio mitocondriales (Figura 2C).

En esencia, se puede observar que el miocardio en formación es un tejido muy dinámico que presenta alto grado de heterogeneidad en su expresión génica. Este dato es importante tenerlo en cuenta a la luz de la inminente aplicación de células pluripotentes embrionarias para la reparación del miocardio dañado. En segundo lugar, es importante destacar que dicha heterogeneidad se manifiesta también en el corazón adulto, y de una forma muy especial en las cámaras auriculares. Curiosamente, zonas discretas del miocardio auricular son frecuentemente puntos de reentrada de fibrilación auricular.

Este perfil parece coincidir con la heterogeneidad molecular observada en las aurículas. Sería por tanto interesante ver si existe alteración de la expresión molecular en aquellos pacientes con predisposición a reentradas arritmogénicas.



**Figura 2.** Esquemas representativos de los diferentes patrones de expresión en las distintas etapas del desarrollo cardíaco: **A**, etapa de tubo cardíaco inicial; **B**, etapa embrionaria; y **C**, etapa fetal/adulto. En la etapa de tubo cardíaco inicial (**A**) existe una regionalización en los tres ejes embrionarios. En el eje anteroposterior (**AP**) muestran heterogeneidad en su expresión factores de transcripción tales como Tbx5 y proteínas sarcoméricas tales como aMHC y  $\beta$ MHC, así como proteínas involucradas en el metabolismo del calcio, tales como SERCA2 a y fosfolamban (PBL). En el eje derecha-izquierda (**L/R**) muestran una expresión diferencial el factor de transcripción Pitx2 y la proteína extracelular flectina. En el eje dorsoventral (**D/V**), sólo el factor de transcripción Hand2 muestra diferencias de expresión. En la etapa embrionaria (**B**) existe una mayor heterogeneidad en la expresión. Hay genes que muestran expresión sólo en las regiones de formación de miocardio (i; p.ej. GATA5 y GATA6), genes que muestran diferencias entre el miocardio primario y el miocardio de cámara (ii; SERCA2a, PLB, Tbx2, BMP2, BMP4, por mencionar algunos), genes que se expresan tan sólo en las cámaras auriculares o en las ventriculares (iii; p. ej. aMHC,  $\beta$ MHC, MLC2a y MLC2v), genes que muestran expresión en el miocardio derivado de la cresta cardíaca izquierda (iv; Pitx2) o genes que parecen demarcar el futuro sistema de conducción ventricular (v; Irx2, Irx3 y Tbx3). Finalmente, en la etapa adulta, la heterogeneidad molecular parece restringirse al miocardio auricular puesto que el miocardio ventricular muestra sólo expresión en gradiente a lo largo de las paredes libres ventriculares. En el miocardio auricular existe heterogeneidad molecular entre el miocardio de las venas cavas (i), el miocardio mediastinal (ii), el miocardio derivado del canal auriculoventricular embrionario (iii) y el miocardio de las aurículas propiamente dicho (iv).

Recepción: 4/7/2003 - Aprobación: 20/8/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): dirección de correspondencia, bibliografía, abstract, full text.

# Tratamiento de la diabetes tipo 1. Estrategias para el uso de insulina

Mount Sinai Medical Center, Nueva York, EE.UU.



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)



Dr. Zachary T. Bloomgarden, Columnista experto de SIIC  
Associate Clinical Profesor, Department of Medicine, Mount Sinai Medical Center, Nueva York, EE.UU.

*En este trabajo se analizan los enfoques terapéuticos en los pacientes con diabetes tipo 1. Se hace hincapié en la utilización de los nuevos análogos de la insulina de acción corta y de acción prolongada, en comparación con los compuestos tradicionales, y el control glucémico total.*

Introducidas hace 80 años por Banting y Best, las primeras preparaciones con insulina fueron crudas; las mejoras producidas, tanto en su purificación como en la duración de acción, continuaron a lo largo de la década del '50. Durante el período de desarrollo, se consideró que la insulina NPH actuaba de diferentes modos según los pacientes, ya que en algunos casos su duración era corta, en otros normal y en otros larga pero con inicio tardío. Probablemente, el comienzo temprano de su acción sea el modelo farmacológico verdadero, ya que los estudios llevados a cabo en individuos sin diabetes establecieron el inicio de acción de la NPH a las 3 horas, el pico a las 6 horas y la duración en 13 horas.<sup>2</sup>

La insulina de 100 U se introdujo en 1972, con la insulina biosintética humana, disponible hasta hoy en forma altamente purificada. Las primeras publicaciones del tratamiento intensivo con insulina aparecieron en la década del '70. En el trabajo de Danowski, la insulina regular se administró antes de cada comida y la NPH al momento de acostarse con control de glucosa en el hogar.<sup>3</sup> La insulina vespertina fue más efectiva cuando la NPH se administró al acostarse que cuando se empleó antes de cenar.

Debe diferenciarse entre «terapia intensiva de la diabetes tipo 1» y «terapia intensiva con insulina», debido a que el último término pone más énfasis sobre la utilización de esta hormona. Un programa de tratamiento con componentes múltiples de insulina es crucial, del mismo modo que el cuidadoso equilibrio entre ingesta de alimentos, insulina y ejercicio; el monitoreo domiciliario de la glucosa, y las modificaciones planificadas de las dosis de insulina de acuerdo con las mejoras en la dieta y el ejercicio, con el fin de obtener un control glucémico óptimo. Esto requiere gran motivación por parte de los pacientes y la participación de los distintos integrantes del personal de salud.

La insulina humana y las lapiceras insulínicas están disponibles desde fines de la década del '80, el Ensayo de Complicaciones y Control de la Diabetes (DCCT, por sus iniciales en inglés) documentó la trascendencia del control glucémico en la década del '90 y el concepto de terapia intensiva flexible se volvió fundamental. Las enseñanzas del DCCT reflejan la importancia de un equipo de tratamiento con enfermería especializada, nutricionistas flexibles y el compromiso del paciente y su familia. Otros hallazgos primordiales de los protocolos terapéuticos del DCCT fueron el seguimiento mensual, la necesidad de individualizar los regímenes de tratamiento, el concepto de inclusión de carbohidratos y el respeto por la hipoglucemia.<sup>4</sup>

La terapia insulínica basal fue diseñada para asemejarse al perfil secretorio insulínico posabsortivo de los individuos sin diabetes y se utiliza para los pacientes con diabetes tipo 1 y muchos con tipo 2 que muestran disminución progresiva en la función de las células  $\beta$  del páncreas. La insulina basal lleva a la supresión tanto de la producción hepática de glucosa durante la noche como de la lipólisis. Ejerce muchas acciones además de sus efectos sobre el metabolismo, como los producidos sobre la biología vascular, para los cuales la provisión de insulina basal puede ser beneficiosa.

Los individuos no diabéticos tienen niveles plasmáticos basales de insulina de 10 a 20  $\mu$ U/ml, pero este nivel puede ser insuficiente para el tratamiento de la diabetes. En estos enfermos, el requerimiento insulínico basal se relaciona con el peso corporal y la capacidad secretoria de insulina. Las necesidades de insulina aumentan durante el empuje de crecimiento puberal y menos reproduciblemente en el período perimenstrual. En la mayoría de los casos, el componente basal de los regímenes de tratamiento intensivos es de 40% a 50% de los requerimientos totales diarios de insulina. Con las preparaciones de insulina de acción intermedia (como la NPH) y de acción lenta, la administración de insulina de acción rápida sin insulina regular antes de la cena a menudo provoca caída en los niveles al momento de acostarse, con requerimiento adicional de dosis de NPH. Hay evidencias de que la insulina ultralenta de acción prolongada puede ofrecer insulinización basal más adecuada para las personas con diabetes tipo 1,<sup>5</sup> aunque otros estudios sugirieron que el perfil de acción de la NPH es más favorable.<sup>6</sup>

Recientemente aparecieron dos análogos alternativos de la insulina de acción prolongada. La insulina glargina tiene un punto isoeléctrico más bajo que la humana, lo cual provoca la precipitación en el sitio de inyección; y la insulina detemir presenta una cadena lateral de ácidos grasos que permite la unión a la albúmina, favoreciendo principalmente la asociación con la albúmina ligada a los tejidos en los sitios de inyección. Ambos análogos producen la prolongación de la acción, y hay evidencias de que la reproducibilidad del efecto es mayor que con las preparaciones de insulina más antiguas; esto puede relacionarse con menor hipoglucemia nocturna. Si se comparan las insulinas glargina, NPH, ultralenta y las infusiones subcutáneas continuas (IISC), la NPH muestra un pico de acción temprano; la ultralenta también tiene un pico, aunque más estrecho, y la IISC y la glargina muestran curvas llanas y prolongadas de acción.

La comparación de diferentes tipos de tratamiento en pacientes con diabetes tipo 1 asignados aleatoriamente a recibir 4 dosis diarias de NPH en cada comida, en combinación con insulina lispro, y al acostarse, *versus* insulina glargina administrada 1 vez por día en la cena y lispro en cada comida o IISC por 4 semanas, sugiere que el uso del análogo glargina puede brindar un control glucémico similar al observado con las IISC.<sup>7</sup>

Con el régimen de NPH, el pico de insulina plasmático ocurrió a las 2.30 de la madrugada, con un nadir de glucosa a las 3.30 y 30% de pacientes con hipoglucemia asintomática entre las 2 y las 4.30. En cambio, con insulina glargina y la IISC, la insulina nocturna y las curvas de glucosa son casi aplanadas, sin hipoglucemia, y con el incremento de 15% de sus dosis durante la noche no se produce hipoglucemia, a diferencia del 70% cuando lo mismo se realiza con NPH. El coeficiente intrapaciente de variación de la insulina plasmática fue de 32% y 27% con ambas dosis de NPH, 12% y 10% con las 2 dosis de glargina y 8% y 10% con los 2 regímenes de IISC. Esto sugiere que tanto la insulina glargina como la IISC proveen beneficios similares en la intensificación del control de la glucemia.

Estudios adicionales en diabéticos tipo 1 tratados con NPH o insulina glargina mostraron mejoría en los niveles de glucosa en ayunas,<sup>8,9</sup> con reducción en la hipoglucemia nocturna.<sup>10,11</sup> Un trabajo que comparó la NPH con insulina detemir en estos pacientes evidenció variabilidad mayor en la glucosa en ayunas y frecuencia superior a 28% de hipoglucemia nocturna con la NPH en comparación con el análogo.<sup>12</sup> En un ensayo sobre una gran cohorte

de pacientes con diabetes tipo 1 tratados con insulina detemir o NPH, se observó 34% más de hipoglucemia nocturna con esta última, mientras que la insulina detemir se asoció con menor variabilidad de la glucosa en ayunas en las pruebas domiciliarias.<sup>13</sup> Es interesante notar que los datos para el uso de glargina al momento de acostarse en lugar de antes de la cena, o en otros momentos, no son precisos. Además, las duraciones medias de acción de las insulinas detemir y glargina son 14 y 22 horas, respectivamente, de modo que la primera debe ser administrada 2 veces por día; tal frecuencia de dosis es también aconsejable, en un número sustancial de pacientes, para el último agente. Esto es especialmente importante para los diabéticos tipo 1 tratados con análogos de insulina de acción rápida sin insulina regular en la cena.

La insulina prandial o en bolo es una parte crítica para optimizar el control, aunque no más importante que el control de la glucosa en ayunas y la hemoglobina glucosilada (HbA1c). El consenso de la ADA sobre glucosa posprandial sugiere utilizar la glucosa de 2-h en no embarazadas y de 1-h en embarazadas.<sup>14</sup> Los pacientes con buenos niveles de glucosa en ayunas y elevados de HbA1c, los tratados con drogas especialmente efectivas en el momento posprandial y los que participan de un programa de ejercicios necesitan principalmente determinar los valores de glucemia después de las comidas. Hay sólo una correlación incompleta entre la frecuencia del monitoreo y la HbA1c en los diabéticos tipo 2 no tratados con insulina, lo que produjo escepticismo acerca de si la prueba es importante en estos pacientes. Debe establecerse qué hacer con estos datos, que pueden significar la necesidad de efectuar las determinaciones posprandiales en adición a las preprandiales. Se ha demostrado que el control de la glucosa posprandial en las personas con diabetes tipo 2,<sup>15</sup> y en aquellas

con diabetes gestacional,<sup>16</sup> es mejor que la determinación de HbA1c. En los diabéticos tipo 1, el uso de las mediciones de glucosa posprandial en forma temprana y tardía parecen ser igualmente importantes en la optimización de los perfiles glucémicos.<sup>17</sup>

La utilización de análogos de insulina lispro y aspart, de acción rápida, permite a los pacientes reproducir en forma más adecuada los parámetros fisiológicos y mantener mejor control de las variaciones de glucosa posprandial. Los dos agentes son similares, y aunque el aspart muestra comienzo de acción levemente más lento y duración más prolongada, no queda claro la importancia clínica de estas diferencias. Las comparaciones de la insulina aspart con la insulina regular humana mostraron niveles de glucosa posprandial más bajos con el análogo, sin aumento en la frecuencia de hipoglucemia.<sup>18,19</sup> Los estudios en los cuales se comparó la insulina lispro con la insulina regular humana evidenciaron que la última se asoció con 50% de incremento en la hipoglucemia total, principalmente debido a la triplicación de los episodios de hipoglucemia nocturna.<sup>20</sup> En un análisis combinado de múltiples ensayos con lispro, la insulina humana regular produjo hipoglucemia grave, con una frecuencia 40% mayor respecto del análogo.<sup>21</sup> Además, algunos trabajos con insulina lispro evidenciaron mejoría en la HbA1c.<sup>22</sup>

Recepción: 22/4/2003 - Aprobación: 23/6/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): dirección de correspondencia, bibliografía, abstract, full text.

## Nuevas nociones acerca de los antagonistas de los receptores GPIIb/GPIIIa

*Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Irlanda*



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)



Dr. Dermot Cox, Corresponsal experto de SIIC  
Dept. Clinical Pharmacology, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Irlanda

*Los inhibidores de GPIIb/IIIa ejercen cierto agonismo parcial que limita su efecto terapéutico y favorece la aparición de efectos colaterales cuando son administrados por vía oral.*

El descubrimiento del receptor del fibrinógeno plaquetario (GPIIb/IIIa) fue promisorio acerca del desarrollo final de un agente antiagregante de las plaquetas.<sup>1</sup> Dado que la unión del fibrinógeno es un requisito indispensable para la agregación plaquetaria, las drogas que la inhiben fueron consideradas el más poderoso y efectivo agente antiplaquetario que podía esperarse.

Se utilizaron tres estrategias para desarrollar los antagonistas GPIIb/IIIa. La primera fueron los anticuerpos monoclonales. El anticuerpo 7E3 fue elaborado en humanos y el fragmento Fab se comercializó como abciximab.<sup>2</sup> La segunda estrategia utilizó péptidos de veneno de víbora, que contienen alrededor de 70 aminoácidos (desintegrinas) y son muy potentes antagonistas de esta GP.<sup>3</sup> Se incorporaron al comercio como eptifibatide, un pequeño péptido cíclico.<sup>4</sup> Si bien ambas estrategias producen muy potente efecto, no son activas por vía oral y solamente pueden ser administradas por vía endovenosa. Por lo mismo, su uso en forma rá-

pida parece ser el único posible. Como se consideraba que el tratamiento ideal debía ser oral, varias empresas desarrollaron pequeñas moléculas inhibitoras. La primera fue el tirofiban.<sup>5</sup> A pesar de que se trata de una pequeña molécula no peptídica, no resultó ser activa a través de la vía deseada y actualmente se la emplea como compuesto intravenoso. Han sido elaborados diversos compuestos activos por vía oral, entre los que se cuentan xemilofiban,<sup>6</sup> orbofiban,<sup>7</sup> lotrafiban<sup>8</sup> y sibrafiban.<sup>9</sup>

Los estudios clínicos favorecen el uso de inhibidores del GPIIb/IIIa. El abciximab, eptifibatide y tirofiban mostraron beneficios en el tratamiento de síndromes agudos coronarios (SAC)<sup>10</sup> y como adyuvantes en la angioplastia coronaria (AC).<sup>11</sup> Hubo gran expectativa cuando estos compuestos de administración oral ingresaron en ensayos clínicos. A pesar de ser más potentes que sus contrapartidas endovenosas, estudios como EXCITE (xemilofiban),<sup>12</sup> OPUS (orbofiban),<sup>13</sup> BRAVO (lotrafiban)<sup>14</sup> y SYMPHONY (sibrafiban)<sup>15,16</sup> no mostraron beneficios en el tratamiento. De hecho, hubo tendencia hacia mayor número de eventos en los grupos de tratamiento.<sup>17</sup> Esto plantea un problema muy desconcertante: ¿Cómo puede una droga administrada por vía oral no ofrecer beneficios cuando se compara con otra similar dada por vía endovenosa?



Una diferencia importante entre las drogas orales y las endovenosas la constituyen los distintos objetivos con que fueron utilizadas en las pruebas clínicas. Los preparados intravenosos fueron usados en el SCA o la AC, y mostraron efectividad. Ello confirma el papel de las plaquetas en el SCA y en la oclusión posterior a la AC. Sin embargo, los compuestos orales se emplearon en pacientes de alto riesgo durante uno a dos años para la prevención de eventos posteriores. Estas son estrategias terapéuticas claramente diferentes. Se asumió que los eventos que ocurren en los pacientes con SCA son los mismos que aquellos que sobrevienen en pacientes con enfermedad cardíaca crónica. Los inhibidores orales fueron usados en esta nueva área terapéutica con un efecto no probado sobre las plaquetas. El problema al emplear una droga en un área terapéutica nueva es la dificultad para explicar el eventual fracaso. Cuando la droga no funciona, ¿ello es debido a la selección de un objetivo inadecuado o a una mala droga? Varios de los pacientes de alto riesgo no lo eran en absoluto, mientras que las tasas de eventos fueron relativamente bajas en el grupo placebo. Posiblemente, las plaquetas no son tan importantes en los eventos de este grupo de pacientes, es decir, el objetivo puede haber sido inadecuado. ¿Hubo problemas con las drogas orales, esto es, eran malas drogas? El tratamiento de pacientes agudos con un compuesto oral hubiera sido un mejor estudio clínico para analizar. Como éste es un grupo de pacientes conocido, para responder la pregunta sería posible confirmar que la droga funciona y determinar los regímenes de dosis apropiados. En consecuencia, nuevos objetivos podrían ser seleccionados y validados.

Con drogas orales, la biodisponibilidad es un factor importante. Todos los antagonistas GPIIb/GPIIIa que fueron estudiados en ensayos clínicos tenían baja biodisponibilidad (aproximadamente entre 10% y 30%)<sup>7,18,19</sup> con efectos alimentarios sustanciales. Este fenómeno suponía amplia diferencia entre el pico superior y el inferior de la droga en plasma, lo que habría sido exacerbado en los pacientes que hubieran perdido algunas dosis. Con análisis de 6 meses a 1 año de duración es esperable cierto número de dosis perdidas. La biodisponibilidad no hubiera sido un problema en el caso de la administración endovenosa.

Los antagonistas del GPIIb/IIIa tienen relaciones de dosis-respuesta muy estrechas.

Existe acuerdo acerca de que con el uso de estos fármacos el sangrado es una complicación. En consecuencia, las dosis fueron seleccionadas para minimizar el riesgo de hemorragia.

Este procedimiento estuvo limitado por la elección del ensayo para fijar las dosis. Para varias de las drogas hay una diferencia importante en sus valores de IC<sub>50</sub> cuando se comparan dosis bajas de agregación plaquetaria inducida por ADP con agregación plaquetaria inducida por TRAP. En muchos casos la combinación entre el deseo de evitar problemas de sangrado y el uso de un ensayo inapropiado genera la utilización de dosis subterapéuticas en los pacientes. Esto es significativo, ya que los beneficios de las drogas endovenosas se manifiestan solamente con niveles elevados de ocupación del receptor. En ciertos casos la dosificación por debajo de lo necesario fue deliberada. Se formó una opinión en los médicos generales acerca de que sería deseable 50% a 60% de la ocupación del receptor para el tratamiento crónico en

el grupo placebo mientras que era necesaria el 90% para el tratamiento agudo. Para complicar todavía más las cosas, no había clara indicación del esquema a emplear. ¿Era el 50% de inhibición con ADP o con TRAP? Mientras los antagonistas del GPIIb/IIIa son eficaces para inhibir la agregación plaquetaria inducida por todos los agonistas, hay una diferencia significativa en el IC<sub>50</sub> entre los diferentes tipos y en distintos esquemas.<sup>18</sup> No obstante, no hay evidencia de que bajos niveles de ocupación del receptor provean beneficio para el uso crónico. En estudios clínicos de los compuestos orales hubo evidencia de bajos niveles de ocupación del receptor.<sup>20</sup> De hecho, incluso hay pruebas de que este fenómeno también ocurre en pacientes bajo tratamiento intravenoso.<sup>20</sup>

### Agonismo parcial

Mientras que las dosis subterapéuticas pueden explicar de hecho un nivel reducido de eficacia para los antagonistas orales del GPIIb/IIIa, no pueden explicar la falta total de beneficio con tendencia hacia el incremento en los eventos trombóticos. Como parte de la fase II del estudio para el orbofiban, nosotros evaluamos los efectos del tratamiento sobre la función plaquetaria. Para nuestra sorpresa, los pacientes tratados mostraban aumento en los marcadores de la activación plaquetaria en comparación con los controles.<sup>21,22</sup> Esto parece reforzar la evidencia acerca de un incremento en los eventos trombóticos en pacientes tratados. No obstante, no explica por qué un agente antiplaquetario puede reforzar más que inhibir la activación plaquetaria. Originalmente, GPIIb/IIIa fue visto sólo como un complejo de unión con el fibrinógeno sobre las plaquetas.

Aunque el hecho de que fue siempre denominado *receptor del fibrinógeno*, nunca se lo consideró verdaderamente como tal. Una de las propiedades clave de los receptores es la de comportarse como traductor de señales, y como la acción intracelular del GPIIb/IIIa es muy corta y no posee dominios de señales conocidos, no se pensaba que fuese capaz de intervenir en este proceso. Ciertamente, las integrinas en general fueron consideradas como moléculas de adhesión celular y no como receptores. Sin embargo, pronto apareció evidencia indicadora de que las integrinas desempeñaban alguna función en la señalización. En algunas células, la adhesión a la matriz fue requerida para una función celular normal.

Esta adhesión fue muy específica, ya que tenía que involucrar la ligadura de integrinas a uniones especiales. Los receptores de integrinas parecían generar señales accesorias que aplicaban la célula a la función.<sup>23</sup> Pese a la creciente evidencia en favor del papel de las integrinas en la señalización, siguió considerándose que el GPIIb/IIIa carecía de actividad de señalización celular dado que la unión del fibrinógeno ocurrió después de la activación plaquetaria, por lo que no hubo evidencia de que existiera un papel de señalización del GPIIb/IIIa. De todos modos, estas drogas inhiben la agregación, así que, ¿cuál es la diferencia?

Recientemente ha habido una progresiva toma de conciencia sobre la importancia del GPIIb/IIIa mediado por señales de adentro hacia fuera. Es claro que los dominios citoplasmáticos de la glucoproteína son importantes en la transducción de señales.<sup>24</sup> El receptor ha demostrado también poseer actividad de isomerasa de disulfuro.<sup>25</sup> Esta capacidad para reubicar las uniones disulfuro

## Deseo recibir Salud(i)Ciencia

Autorizo a que se debite de mi tarjeta de crédito el importe de \$72, correspondiente al precio y gastos de envío de 6 ejemplares.

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tarjeta de Crédito	Tarjeta de Crédito N°	Código de seguridad	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Firma del Titular
Nombre	Edad	Matrícula N°	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Dirección profesional	Teléfono		
<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Domicilio particular	Localidad		
<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Provincia/estado	CP	País	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Aclaración de Firma

• Tel.: (54 11) 4342-4901 • Fax: (54 11) 4331-3305 • e-mail: admiedit@siicsalud.com • Dirección postal: SIIC, Casilla de Correo 2568, C1000WAZ Correo Central, Bs. As., Argentina.

puede ser esencial en los procesos de señalización. La unión del fibrinógeno no es el paso final en la agregación, mientras que la señal generada por la unión de éste también es fundamental.

La naturaleza de la señal es desconocida; sin embargo, parece ser independiente del tromboxano tal como todos los pacientes que presentan marcadores de activación plaquetaria lo fueron sobre la aspirina.

La capacidad de señalización del GPIIb/IIIa puede ser importante en el fracaso de los agentes orales. La señalización mediada por el receptor sobre sí mismo parece tener escaso efecto, como los antagonistas del GPIIb/IIIa, no tienen efectos detectables sobre la función plaquetaria a cualquier dosis. No obstante, en la presencia de un agonista débil tal como una concentración umbral de ADP, bajas concentraciones de los inhibidores causan aumento en la agregación plaquetaria.<sup>21</sup> Farmacológicamente, esto ha sido descrito como agonismo parcial. Sin embargo sería más adecuado describirlo como un sistema de función dual de receptor con alto porcentaje de receptores de repuesto. GPIIb/IIIa media la ligadura cruzada de plaquetas vía fibrinógeno y también genera señales de activación. El fibrinógeno, como molécula divalente, tiene tanto la capacidad de ligar en forma cruzada dos receptores como generar una señal mientras que los antagonistas pueden activar el receptor pero no realizar la unión cruzada. Así, hay agonistas completos para la señalización y antagonistas completos para la agregación. Hay elevado porcentaje de receptores de repuesto, y la ocupación de un número relativamente pequeño de receptores por el fibrinógeno es suficiente para provocar la agregación plaquetaria. Igualmente, la ocupación de unos pocos receptores es suficiente para disparar un máximo de señales. Este mecanismo es responsable de la estrecha relación dosis-respuesta con estas drogas.

Además si un escaso número de receptores es ocupado por el antagonista del GPIIb/IIIa, puede ser generada una señal de activación mientras que al mismo tiempo hay suficientes receptores libres para permitir la agregación que va a acontecer. Esta señal de activación es débil, pero actuará para amplificar otras señales. En el caso de pacientes con SCA, hay numerosas fuentes de estímulos protrombóticos para iniciar un evento trombótico.

### Sitios de unión regulados por ligandos

Cuando los inhibidores del GPIIb/IIIa se unen a él, éste sufre cambios de conformación.<sup>26</sup> Tales cambios pueden ser identificados por anticuerpos que reconocen epitopes específicos dependientes de la droga, conocidos como sitios de unión regulados por ligandos (SURL). Hay dos clases de SURL: un tipo de epitope que se torna expuesto sobre la unión con la droga (sitios de unión inducidos por ligandos, SUIL)<sup>27</sup> y el otro que se atenúa sobre la unión con la droga (sitios de unión atenuados por ligandos, SUAL).<sup>28</sup> Estos cambios de conformación están asociados con la activación del receptor, que genera que las plaquetas en reposo fijadas en la presencia del inhibidor y lavadas se vuelvan competentes para ligar el fibrinógeno soluble.<sup>29</sup> Esto parece independiente de la activación de la plaqueta y es probablemente debido a que la droga abre el sitio de unión, que permanece abierto después de la exposición al paraformaldehído. D3GP3 es un ejemplo de anticuerpo que reconoce un SUIL, pero no liga las plaquetas excepto en presencia del antagonista de GPIIb/IIIa.<sup>30</sup> Mab2 es un ejemplo de anticuerpo sensible a SUAL mediado por drogas, mientras que su unión está disminuida en la presencia de algunos antagonistas de GPIIb/IIIa.<sup>31</sup>

Es posible dividir estos antagonistas en dos grupos, según sus efectos sobre los SURL. En un grupo está el abciximab, que no tiene actividad SUAL, en tanto que todos los inhibidores de moléculas pequeñas, tanto IV como orales, están en el otro grupo como mediadores de la actividad SUAL.<sup>31</sup> Todas las drogas clínicamente utilizadas tienen baja actividad SUIL, lo cual sugiere que ésta puede no tener participación en los efectos protrombóticos de los antagonistas del GPIIb/IIIa. Los datos clínicos confirman esta división, ya que el abciximab ha demostrado fehacientemente mayor eficacia que las moléculas pequeñas, aun los compuestos IV.<sup>32</sup> Tal cosa indica que la inducción de SUAL puede ser la clave de los problemas con los antagonistas de GPIIb/IIIa.

Existe un polimorfismo conocido del GPIIb/IIIa caracterizado por una sustitución de prolina (PLA<sub>1</sub>) por leucina (PLA<sub>2</sub>) en la posición 33 del GPIIb/IIIa.

Se lo ha tomado como factor de riesgo en la enfermedad cardio-

vascular.<sup>33</sup> También hay evidencia de que la afinidad de los antagonistas del GPIIb/IIIa para el receptor está afectada por el polimorfismo de PLA<sub>2</sub>.<sup>34</sup> En el estudio OPUS, el orbofiban se asoció con mayor número de eventos en la población con PLA<sub>2</sub>, mientras que tuvo un efecto reducido sobre el sangrado.<sup>35</sup> Esto puede ser explicado por una afinidad menor del orbofiban a la forma PLA<sub>2</sub> del receptor, lo cual podría explicar los menores efectos sobre la hemorragia (menor inhibición) y el riesgo aumentado (menor inhibición). Los efectos de activación plaquetaria del orbofiban pueden ser mayores sobre la forma PLA<sub>2</sub> del GPIIb/IIIa.

### Qué anduvo mal con los antagonistas GPIIb/IIIa

El fracaso de los antagonistas obedeció a una combinación de factores, varios de los cuales no resultaron exclusivos de los compuestos orales. El primer problema fue la elección del objetivo. El tratamiento crónico con un antagonista del GPIIb/IIIa en la prevención de futuros eventos fue un objetivo no probado y el grado de inhibición requerido no era conocido. Se ignora si estos eventos en los pacientes crónicos están mediados por plaquetas. Para el caso, se ha sugerido que el espasmo vascular puede ser la causa primaria. Las plaquetas pueden jugar un papel en la secreción vasoactiva de los agentes sólo cuando están activadas.<sup>36</sup> El agonismo parcial fue un problema con todos los inhibidores orales pero no difirió de lo que sucedió con los compuestos IV. Sin embargo, en combinación con la baja biodisponibilidad y el tratamiento crónico, este fenómeno podría llevar a una situación de protrombosis. La baja biodisponibilidad lleva a niveles mínimos de la concentración de la droga muy bajos y el tratamiento crónico a una oportunidad mayor de que el paciente pierda una dosis, que genere a su vez concentraciones mínimas aun más bajas. Este fenómeno fue además exacerbado por el papel del polimorfismo PLA<sub>2</sub>, que contribuía a valores de inhibición más bajos todavía. La combinación de las concentraciones mínimas bajas y el agonismo parcial causan aumento en la activación plaquetaria. Este problema no existe con los compuestos IV; mientras los pacientes experimentan un nivel plasmático alto continuo de la droga a lo largo del período de tratamiento, también su exposición a la droga es sólo por un tiempo limitado.

### Futuro de los antagonistas de GPIIb/IIIa orales

Pese al fracaso de los inhibidores orales en los ensayos clínicos, hay todavía una esperanza para esta clase de agentes. Uno de los problemas con los ensayos iniciales es que el procedimiento científico básico no se ha completado. Hay limitada comprensión sobre el funcionamiento normal de los antagonistas del GPIIb/IIIa. Actualmente comprendemos mucho más acerca de los mecanismos de señalización de este receptor. Los inhibidores deberían tener elevada biodisponibilidad para asegurar niveles plasmáticos estables. No deberían poseer actividad agonista parcial a pesar de que se desconoce si esto es posible, porque todas las drogas poseen cierta forma de agonismo parcial. No deberían inducir tanto SUIL como SUAL. Si bien no hay evidencia trascendente de que alguna de ellas está involucrada en el fracaso de las drogas orales, es prudente minimizar los problemas potenciales. Finalmente, también es importante elegir el objetivo clínico adecuado. La indicación para alguno de los nuevos inhibidores orales debería ser la misma de los compuestos IV. Existe una categoría terapéutica probada y la droga funcionaría eficazmente. La dosis inicial se debe administrar durante una a dos semanas y, si este esquema resulta exitoso, entonces se podría extender la ventana de tratamiento. No obstante, aun para indicaciones en condiciones agudas hay necesidad de preparaciones orales. Una formulación por tal vía sería más económica, más sencilla de administrar y permitiría que más pacientes accedan a esta alternativa terapéutica.

Recepción: 27/5/2003 - Aprobación: 6/8/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
dirección de correspondencia, bibliografía,  
abstract, full text.

# Significado clínico del líquido amniótico teñido de meconio

Soroka University Medical Center, Beer-Sheva, Israel



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)



Dr. Eyal Sheiner, Columnista experta de SIIC  
Especialista en Medicina Materno-Fetal. Departamento de Obstetricia y Ginecología,  
Soroka University Medical Center, Beer-Sheva, Israel

*La amnioinfusión es un método seguro y efectivo para mejorar el resultado perinatal en los casos en los cuales el líquido amniótico meconial es espeso.*

## Introducción

El término meconio proviene de la palabra griega "mekonion", que significa opio, debido a su posible asociación con neonatos "adormilados".<sup>1</sup> El papel del meconio como indicador de compromiso fetal no es bien comprendido. Mientras que varios estudios hallaron que el líquido amniótico teñido con meconio aumenta el riesgo de compromiso fetal,<sup>2-8</sup> otros no han hallado tal asociación.<sup>9,10</sup> Pese a que el líquido amniótico meconial es considerado un factor de riesgo, su ocurrencia es frecuente y los resultados perinatales son generalmente normales.<sup>9</sup> Un reciente estudio prospectivo que investigó embarazos de bajo riesgo informó una prevalencia de 18.1%.<sup>11</sup> Así, parece que el líquido amniótico meconial es frecuentemente observado aun en embarazos de bajo riesgo. Además del hecho de que la mayoría de los trabajos señalan que la presencia de meconio en el entorno fetal es riesgosa para el bienestar fetal, está claro por qué el manejo de los embarazos complicados con líquido amniótico meconial se ha tornado un dilema obstétrico común. Más aun, el 45% de los partos de neonatos con trastornos neurológicos (lo cual ha originado reclamos legales exitosos) presentaron como complicación líquido amniótico meconial.<sup>12</sup> El propósito de la presente revisión fue evaluar el significado clínico del líquido amniótico meconial.

## Meconio y resultados adversos perinatales

La asociación entre líquido amniótico meconial y resultados perinatales adversos es bien conocida.<sup>2-8</sup> Krebs y col.<sup>2</sup> demostraron, en un estudio retrospectivo, que el meconio se asocia con bajos puntajes de Apgar al primer minuto y a los 5 minutos, así como con mortalidad neonatal. Oron y col.,<sup>13</sup> utilizando un análisis multivariado, hallaron que el meconio es un factor de riesgo independiente para muerte fetal anteparto. Sin embargo, pese a que es considerado como factor de riesgo, resulta problemático manejar agresivamente un trabajo de parto complicado con líquido amniótico meconial, dado que éste es de observación frecuente y generalmente se asocia resultados perinatales normales.<sup>9</sup>

## Meconio y patrones de frecuencia cardíaca fetal anormales

La relación entre líquido amniótico meconial y patrones de frecuencia cardíaca fetal anormales ha sido ampliamente documentada.<sup>1,11,14-18</sup> Hadar y col.<sup>17</sup> utilizaron análisis multivariado para definir factores de riesgo independientes para trazados fetales anormales durante la primera etapa del trabajo de parto. El líquido amniótico teñido con meconio fue un factor independiente de riesgo para patrones de frecuencia cardíaca fetal anormales (*odds ratio* [OR] = 1.9; intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 1.03-3.3;  $p < 0.05$ ). Krebs y col.<sup>2</sup> observaron que los fetos con líquido amniótico meconial presentaban patrones de frecuencia cardíaca fetal anormales significativamente más a menudo que los fetos sin meconio en el líquido amniótico, especialmente disminución de la variabilidad, bradicardia y desaceleraciones tardías. Los autores interpretaron que la causa de las desaceleraciones era la disminución de la reserva fetal. Rossi y coautores<sup>14</sup> encon-

traron que la taquicardia fetal y la ausencia de aceleraciones cardíacas fetales intraparto se asociaban con síndrome de aspiración meconial. La significativa asociación entre patrones anormales de frecuencia cardíaca fetal, líquido amniótico meconial, posmadurez y acidemia fetal llevó a Shaw y Clark<sup>15</sup> a recomendar la medición del pH en el cuero cabelludo fetal en cualquier embarazo postérmino complicado con meconio en el líquido amniótico y patrones de frecuencia cardíaca fetal anormales. El efecto vasoconstrictor del meconio sobre la vena umbilical puede producir vasoespasmo y, por ende, alteración del flujo sanguíneo fetoplacentario.<sup>1</sup>

## Meconio y partos por cesárea

El meconio es un conocido factor de riesgo para parto por cesárea.<sup>11,16-20</sup> Saunders y col.<sup>20</sup> mostraron que los partos por cesárea duplicaban su frecuencia en los casos de líquido amniótico meconial. Mientras la mayoría de las intervenciones obedecía al estado fetal intranquilizador,<sup>11,16,17</sup> varios estudios hallaron una asociación entre meconio y distocia de parto.<sup>19,20</sup> La presencia de líquido amniótico meconial podría producir en el médico exagerada preocupación, que lo que lleve a terminar el parto por medio de la aparentemente más simple operación cesárea.<sup>19,20</sup>

## Meconio y embarazos postérmino

Sedaghatlan y col.<sup>21</sup> examinaron los factores de riesgo para la presencia de meconio. Dichos factores de riesgo fueron las gestaciones postérmino, el pertenecer a la raza negra africana, la gran multiparidad y el exceso de peso fetal. Una asociación similar entre meconio y edad gestacional avanzada fue observado por Berkus y col.<sup>3</sup> Del mismo modo, se halló significativa correlación entre la prevalencia de meconio y la edad gestacional, aun al incluir sólo los estrechos parámetros que definen la gestación de término.<sup>11</sup> Así, la presencia de meconio en el líquido amniótico generalmente refleja la madurez gastrointestinal en la gestación a término.<sup>1</sup>

## Líquido amniótico meconial espeso vs. diluido

Se llevó a cabo recientemente un estudio de observación prospectivo que comparó parturientas con líquido amniótico claro con pacientes cuyo líquido amniótico era meconial, de tipo espeso o diluido.<sup>11</sup> El estudio incluyó 586 embarazos consecutivos de término con fetos únicos. El meconio fue evaluado al momento de la rotura de las membranas. El líquido amniótico fue clasificado como sigue: *diluido*, si el líquido era normal, excepto por su tonalidad verdosa o amarillenta, y *espeso*, si el fluido era viscoso y opaco. Los embarazos con líquido amniótico claro sirvieron de grupo de comparación.

La Tabla 1, (en la página siguiente), resume los principales resultados del estudio. La edad gestacional fue significativamente mayor en las mujeres con líquido amniótico teñido con meconio, en comparación con aquellas con líquido amniótico claro. La tasa de oligoamnios fue significativamente mayor en los embarazos complicados con líquido amniótico meconial espeso (OR = 7.2; IC 95%, 2.1-24.1;  $p = 0.002$ ). Es claro que la consistencia del meconio depende de la cantidad de líquido amniótico,<sup>8</sup> lo que explica la significativa asociación entre oligoamnios y meconio espeso.

Se halló asociación lineal significativa, al utilizar la prueba de linealidad de Mantel-Haenszel, entre la densidad del meconio y los patrones anormales de frecuencia cardíaca fetal durante el primero y segundo estadios del trabajo de parto, el riesgo de parto por

Tabla 1. Características del trabajo de parto y resultados fetales en pacientes con líquido amniótico claro, en comparación con pacientes con líquido amniótico teñido con meconio diluido y espeso.

Características	Liq. claro (n = 480)	LATM diluido (n = 78)	LATM espeso (n = 28)	Valor P
Edad gestacional (semanas ± DE)	39.3±1.7	39.8±1.1	40.3±2.1	0.004
Oligoamnios	14 (2.9%)	3 (3.8%)	5 (17.9%)	0.001
Trazado anormal, 1° estadio	225 (46.9%)	47 (60.3%)	24 (87.7%)	< 0.001
Trazado anormal, 2° estadio	362 (75.4%)	61 (78.2%)	27 (96.4%)	0.036
Modo de parto:				
Espontáneo	394 (82.1%)	67 (85.9%)	17 (60.7%)	
Cesárea	47 (9.8%)	7 (9.0%)	10 (35.70/>)	
Ventosa Extr.	39 (8.1%)	4 (5.1%)	1 (3.9%)	< 0.001
APGAR - 1' < 7*	17 (3.5%)	5 (6.4%)	8 (28.6%)	< 0.001
APGAR - 5' < 7	2 (0.4%)	-	1 (3.6%)	0.213
pH arterial < 7.2	45 (9.4%)	12 (15.4%)	4 (14.3%)	0.215
Déficit de base > 12 (mmol/L)	28 (5.8%)	3 (3.8%)	1 (3.6%)	0.699
Admisión en la UTIN	5 (1.0%)	-	3 (10.7%)	0.007

LATM, líquido amniótico teñido de meconio. DE, desvío estándar. UTIN, Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. Tomado de Sheiner y col., *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002; 11:54-9.

cesárea y bajos puntajes de Apgar al primer minuto. Todos los partos por cesárea en el grupo de líquido amniótico meconial espeso obedecieron al estado fetal intranquilizador, en comparación con el 55.3% del grupo de líquido amniótico claro, y el 57.1% (n = 4) en el grupo de líquido amniótico meconial diluido (p = 0.028). Se observó aumento estadísticamente significativo del riesgo de complicaciones neonatales en las pacientes con líquido amniótico meconial espeso, en comparación con las mujeres con líquido amniótico claro (OR = 11.4; IC 95%, 2.0-59.3; p = 0.006). Después del ajuste según patrones anormales de frecuencia cardíaca fetal, el meconio espeso se asoció significativamente con complicaciones fetales (OR = 15.9; IC 95%, 2.6-123.4; p < 0.001).

La viscosidad del meconio no fue descrita en todos los estudios como factor de riesgo independiente para resultados perinatales adversos.<sup>2,22,23</sup> En tanto varios estudios retrospectivos incluyeron cualquier consistencia del meconio (por ejemplo, diluido, espeso, viejo, fresco, etc.) en el grupo de líquido amniótico meconial,<sup>6,7</sup> los estudios prospectivos pudieron distinguir entre líquido amniótico meconial diluido y espeso.<sup>11</sup> Este estudio apoya la observación de que el meconio espeso es un factor de riesgo independiente de complicaciones fetales.<sup>11</sup> El número de internaciones en la unidad de terapia intensiva neonatal fue significativamente mayor entre las pacientes con meconio espeso. Del mismo modo, Saunders y col.<sup>20</sup> hallaron que la proporción de neonatos con bajos puntajes de Apgar era mayor si se encontraba meconio espeso, en comparación con los casos que presentaban meconio diluido. Los puntajes de Apgar al primer minuto podrían ser más bajos debido a la vigorosa succión endotraqueal efectuada al momento del nacimiento, un procedimiento común en los casos de líquido amniótico meconial.<sup>3</sup> Dado que los eventos durante el trabajo de parto y el parto pueden no correlacionarse necesariamente con la cronología del pasaje del meconio, y que la aspiración de meconio podría tener lugar antes del parto, la asociación entre líquido amniótico meconial y eventos intraparto debería ser tomada con cautela.

Rossi y col.,<sup>14</sup> en un estudio prospectivo de 238 mujeres con líquido amniótico meconial, identificaron el meconio espeso como factor de riesgo asociado con el desarrollo del síndrome de aspiración meconial. Berkus y colaboradores<sup>3</sup> analizaron el efecto independiente del líquido amniótico meconial sobre los resultados neonatales, y hallaron que el meconio moderado o espeso producía un incremento de tres veces en el riesgo de resultados adversos; estos investigadores concluyeron que el meconio espeso debería ser considerado como factor de riesgo para resultados fetales adversos. Así, la mayoría de los estudios prospectivos consideraron el meconio espeso como un signo más ominoso de compromiso fetal que el meconio diluido.<sup>3,11,14,24</sup>

### Amnioinfusión para tratar el líquido amniótico teñido con meconio

La amnioinfusión es el método que infunde una solución en la cavidad uterina.<sup>25,26</sup> Este procedimiento diluye significativamente

el líquido amniótico teñido con meconio, y ha sido estudiado como herramienta adicional en la prevención del síndrome de aspiración meconial.<sup>25-27</sup> La presencia de meconio por debajo de las cuerdas vocales y los patrones de frecuencia cardíaca fetales intranquilizadores fueron considerados como factores de riesgo independientes para el síndrome de aspiración meconial.<sup>28</sup> Este último se caracteriza por la dificultad respiratoria al momento del nacimiento, la cual podría evolucionar hacia hipoxemia, acidosis e insuficiencia respiratoria.<sup>1</sup> Dado que el síndrome de aspiración meconial es raro, los estudios han empleado muestras pequeñas, con la consiguiente dificultad para obtener diferencias significativas.

Para efectuar una evaluación sin sesgos se efectuaron varios metaanálisis.<sup>25,26</sup> Estos estudios agruparon varios ensayos prospectivos con el fin de examinar el efecto de la amnioinfusión sobre los resultados perinatales. Debido al riesgo de síndrome de aspiración meconial durante las primeras respiraciones neonatales, se sugiere que un pediatra esté presente en cada parto complicado con líquido amniótico meconial. Todos esos neonatos son generalmente tratados mediante la técnica de succión de la nasofaringe y la orofaringe de DeLee al verificarse la expulsión de la cabeza, que es seguida por intubación endotraqueal y succión de la tráquea cuando ello es necesario.<sup>11</sup> Los principales resultados de los metaanálisis mostraron que la amnioinfusión intraparto, en mujeres con líquido amniótico teñido con meconio moderado a espeso, disminuyó significativamente la incidencia de tinción meconial intensa del líquido, desaceleraciones variables, meconio por debajo de las cuerdas vocales neonatales, síndrome de aspiración meconial y acidemia fetal al nacimiento; además, redujo la tasa de partos por cesárea.<sup>25,26</sup> Es de destacar que no se informaron casos de muerte perinatal,<sup>26</sup> pero los estudios realizados eran demasiado pequeños como para abordar la probabilidad de efectos adversos infrecuentes pero graves de la amnioinfusión.<sup>25,26</sup> Varios informes describieron un tono uterino basal aumentado durante la amnioinfusión,<sup>29</sup> y aun prolapsos del cordón umbilical, rotura uterina y otras morbilidades maternas.<sup>25</sup> Sin embargo, parece en general que la amnioinfusión es un método seguro y efectivo para mejorar el resultado perinatal en los casos de líquido amniótico meconial espeso.<sup>25,26</sup>

En síntesis, el líquido amniótico meconial se asocia con embarazos postérmino y aumento del riesgo de trazados de frecuencia cardíaca fetal anormales y de partos por cesárea. El meconio espeso se correlaciona con el aumento de complicaciones para el neonato y debería ser considerado como un marcador de probable compromiso fetal, motivando por ello evaluaciones más prudentes de bienestar fetal durante el trabajo de parto y el parto. La amnioinfusión sería un método seguro y eficaz para mejorar el resultado perinatal en los casos de líquido amniótico meconial espeso. Este procedimiento disminuyó significativamente la incidencia de desaceleraciones variables, meconio por debajo de las cuerdas vocales neonatales, síndrome de aspiración meconial, acidemia fetal al nacimiento, y redujo la tasa de partos por cesárea.

Recepción: 25/6/2003 - Aprobación: 23/9/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): dirección de correspondencia, bibliografía, resumen, abstract, full text y patrocinio.

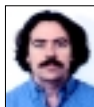


# Consecuencias de la tuberculosis multirresistente y medidas para evitarla

Servicio de Neumología, Hospital de Gran Canaria «Dr. Negrín», Las Palmas de Gran Canaria, España



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com)



Dr. José A. Caminero Luna, Columnista Experto de SIC  
Médico Especialista en Neumología. Servicio de Neumología, Hospital de Gran Canaria «Dr. Negrín», Las Palmas de Gran Canaria, España.

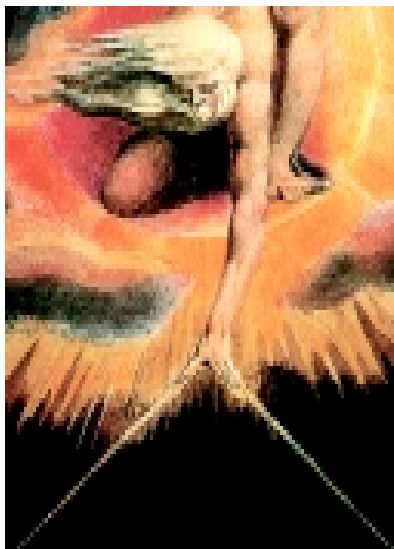
(viene de portada)

Esta es considerada tan sólo la punta de un iceberg de consecuencias impredecibles,<sup>11</sup> ya que este importante reservorio puede ser el futuro de una epidemia de tuberculosis potencialmente incurable en la mayor parte del planeta.

Esto ha llevado a un estado de emergencia que, aunque debe ser tenido en cuenta en los diferentes aspectos de la lucha contra la tuberculosis, probablemente en el futuro no sea un problema tan importante como el que se ha tratado de transmitir. Todo va ligado al análisis de si los bacilos con RM son igual de transmisibles y de virulentos que los bacilos sensibles.<sup>6,14-17</sup> Lo que sí es cierto es que el estado actual de las resistencias, y sobre todo de la RM, es tremendamente dispar de unas zonas a otras,<sup>10,12</sup> pero siempre en estrecha relación con la calidad de los PCT aplicados en el pasado.<sup>10</sup> Así, existen las denominadas zonas calientes, donde la situación es más grave, todos ellas con elevada RM primaria,<sup>10-12</sup> encabezadas por las repúblicas bálticas de Letonia (14.4%) y Estonia (10.2%); República Dominicana (6.6%) y otros países en los que se han administrado fármacos indiscriminadamente, con un muy pobre control en las últimas décadas (Costa de Marfil, 5.3%; Argentina, 4.6%; Rusia, 4%; Tailandia, 3.8%; Rumania, 2.8%; Perú, 2.5%).

Informes más recientes indican que algunas zonas de India y China, los dos países que soportan la mayor carga de tuberculosis en el mundo,<sup>18</sup> tienen una tasa de RM global de 13.3% y 11.3%, respectivamente.<sup>11</sup> En el polo opuesto están los países que apenas tienen RM primaria,<sup>2,10,12</sup> que corresponden a aquellos en los que, o bien se han seguido buenos PCT (Kenia, 0%; Botswana, 0.2%; Benin, 0.3%; Escocia, 0.3%; Francia, 0.5%; Nueva Zelanda, 0.7%; Cuba, 0.7%; Lesotho, 0.9%; República Checa, 1% y Nepal, 1.1%), o bien la rifampicina ha sido aún poco usada (Botswana y Lesotho), o bien siempre se la ha dado asociada con otros fármacos (España, 0.5% y Brasil, 0.9%) al ser países en los que se generalizó el uso de asociación de fármacos en la misma tableta.<sup>19</sup>

La pregunta sobre el futuro de la tuberculosis multirresistente en el mundo está ligada a los dos aspectos referidos previamente: transmisibilidad y virulencia de los bacilos multirresistentes.<sup>6,14-17</sup> Si se asume que estos bacilos resistentes tienen la misma capacidad de contagio y de producir enfermedad que los bacilos sensibles, entonces la situación sí será crítica, pues de los 50 millones de personas infectadas por bacilos multirresistentes habría que estimar que un 10% de ellas<sup>20,21</sup> enfermarán de tuberculosis de difícil curación. Sin embargo, ya en la década de los '50 los trabajos del grupo de Middlebrook demostraron que los cobayos inoculados con bacilos resistentes a la isoniácida producían muchas menos lesiones y morían en menor cantidad que los infectados por bacilos sensibles.<sup>22-24</sup> Estos hallazgos, corroborados posteriormente por otros grupos,<sup>25</sup> fueron imputados a que los bacilos resistentes no tenían la capacidad de producir catalasa ni peroxidasa,<sup>22-24</sup> hecho que hizo ligar la producción de estas enzimas por parte del



bacilo con su virulencia. Se asumió entonces que aquellos bacilos que eran resistentes a la isoniácida perdían su capacidad de producir catalasa y peroxidasa; por lo tanto, eran menos virulentos que los bacilos sensibles<sup>16,17</sup> y por ello eran virtualmente no patógenos.<sup>23,24</sup> Esta teoría fue discutida en la década de los '80 cuando se trató de demostrar que estos bacilos eran igual de patógenos que los demás.<sup>26-28</sup> La alarma surgió cuando a finales de la década pasada y principios de la actual se empiezan a describir en Estados Unidos importantes focos de transmisión nosocomial de casos con tuberculosis multirresistente,<sup>29-32</sup> aunque más del 80% de los casos eran enfermos severamente inmunodeprimidos.<sup>14,15,33,34</sup>

Lo anteriormente expuesto se produce porque, con frecuencia, se confunden los términos de infectividad, patogenicidad y virulencia. La infectividad es la capacidad que tiene un microorganismo de infectar o colonizar un huésped, patogenicidad es la capacidad de ese microorganismo para causar enfermedad clínica (depende de la lucha entre el microorganismo y las defensas del huésped) y virulencia es la agresividad del microorganismo y su capacidad para producir daño grave o muerte.

Conceptos como infectividad y transmisibilidad sí van íntimamente ligados y pueden ser medidos por la proporción de personas que convierten su estado tuberculínico de negativo a positivo tras la exposición a un caso contagioso.<sup>10</sup> Durante muchos años se ha discutido sobre la diferente transmisibilidad de los bacilos resistentes a la isoniácida, cuando es lógico pensar que la posibilidad de transmitirse debe ser la misma, ya que ésta depende de hechos físicos como la cercanía y duración del contacto, así como la tos y la producción de aerosoles cargados de bacilos por parte del enfermo.<sup>21,35-38</sup> Por este motivo, observar que una determinada población susceptible realiza una conversión tuberculínica al ser expuesta a bacilos multirresistentes no supone nada más que se ha producido la transmisión y la consecuente infección. El que luego se produzca enfermedad ya no sólo dependerá del sistema inmunitario, sino también de la mayor o menor virulencia que tenga el bacilo.<sup>38-40</sup> Es por ello que el hecho de que entre el personal sanitario que cuida los enfermos con tuberculosis multirresistente se produzcan nuevas infecciones tuberculosas no es sinónimo de que luego vayan a tener la misma posibilidad de padecer una tuberculosis que si se hubieran infectado por bacilos sensibles. Es un hecho constatado por todos los profesionales que atienden pacientes crónicos de tuberculosis el observar que la gran mayoría de sus familiares tienen una intradermorreacción tuberculínica positiva y, sin embargo, es muy escaso el número de los que luego desarrollan una tuberculosis activa (claramente inferior al 10% que correspondería).<sup>20,21</sup>

En la actualidad, con las técnicas de biología molecular ya incorporadas al diagnóstico de la tuberculosis se ha podido demostrar que el gen que está alterado en el 90% al 98% de los casos con tuberculosis resistente a la rifampicina es el *rpoB*,<sup>6,41-43</sup> que

no codifica ninguna actividad vital para la virulencia ni la supervivencia del bacilo.<sup>44</sup> Por ello, la resistencia a la rifampicina no significa una disminución de la virulencia de estos bacilos y, por lo tanto, no sólo tendrán la misma capacidad de transmitir e infectar sino también de producir enfermedad en el sujeto infectado. Esta simplicidad en la mutación que condiciona la resistencia a rifampicina es completamente diferente en la resistencia a isoniazida, donde son varias las mutaciones genéticas que pueden condicionarla. La alteración más frecuentemente encontrada se sitúa en el gen KatG, que se observa en el 22% al 64% de las veces que fenotípicamente se detecta una resistencia a isoniazida.<sup>6,7,43</sup> Precisamente, este gen KatG es el que condiciona la actividad catalasa y peroxidasa del bacilo<sup>45</sup> por lo que, al estar mutado o ausente, no sólo va a mostrarse como resistente a altas dosis de isoniazida sino que también va a carecer de la producción de estas dos enzimas, fundamentales para la vida del bacilo y, sobre todo, para su mantenimiento intracelular en los sujetos infectados.<sup>14,45</sup> Por lo tanto, en las tuberculosis multirresistentes en las cuales la resistencia a isoniazida está condicionada por el gen KatG se estarían confirmando las teorías de Middlebrook y Canetti<sup>16,22-24</sup> sobre la virulencia de estos bacilos, claramente inferior.<sup>38</sup> Hay que tener en cuenta que ésta es la situación que más frecuentemente se observa en pacientes con resistencia adquirida.<sup>14</sup> Diferente es cuando el sujeto expuesto está severamente inmunodeprimido y padece sida; aunque esté infectado por un bacilo menos virulento, al no tener casi posibilidad de respuesta inmunológica la probabilidad de desarrollar tuberculosis multirresistente será mayor que si el infectado es inmunocompetente.

Tan sólo en los casos en los que la resistencia a la isoniazida está codificada por otros genes (inhA, ahpC, kasA) los bacilos serán igual de transmisores, infectantes y patógenos. Probablemente este hecho produjo la controversia sobre la teoría de la menor virulencia<sup>26-28</sup> en la década del '80. Pero es necesario destacar que, como casi todas las veces que se encuentra mutación en el gen ahpC y el 50% de las veces que el gen alterado es el KasA, también existe mutación del gen katG.<sup>6,46-48</sup> Esto también ocurre en una importante proporción de casos en los que la mutación se encuentra en el gen inhA.<sup>6,49</sup> Por lo tanto, el futuro de la RM en el mundo va a ser un serio problema para la comunidad de personas con sida severamente inmunodeprimidas, pero su impacto será mucho menor en la comunidad inmunocompetente,<sup>14,15,38</sup> donde probablemente tan sólo se producirán casos ocasionales de enfermedad; éstos, casi siempre ligados a una alteración genética que codifica la resistencia a isoniazida diferente del katG o, en casos excepcionales, a una sobreexpresión del gen ahpC, que podría devolver toda la virulencia a estos bacilos deficientes de actividad katG.<sup>6</sup>

Por todo lo expuesto es probable que se haya sobrevalorado el futuro de la epidemia de tuberculosis multirresistente. Así, para intentar disminuir este importante problema en el mundo habría que actuar en dos direcciones:<sup>38</sup> la primera, ejecutar medidas que en condiciones de PCT eviten que aparezcan más casos de tuberculosis multirresistente, y la segunda, conseguir un banco básico de fármacos de segunda línea que permita ofrecer la curación a estos enfermos. En cualquier caso, las mejores medidas deben

orientarse a intentar disminuir el número de casos RM que aparezcan en el futuro, pues "incluso en países con recursos limitados, se tarda menos en generar un caso de tuberculosis con RM que en curarlo".<sup>38,50</sup> Por todo ello se ha definido una serie de medidas básicas a ejecutar en condiciones de PCT, que si se aplican en su totalidad podrían impulsar la mejor lucha contra este problema, al evitar que se generen casos de difícil manejo y tratamiento. Estas importantes medidas son:<sup>10,38,50</sup>

- **Recomendar tratamientos estandarizados de corta duración** para todos los enfermos iniciales.
- **Recomendar tratamientos directamente supervisados.**
- **Utilizar los fármacos antituberculosos asociados en la misma tableta.**
- **Reducir al mínimo la influencia del sector privado en el tratamiento y manejo de la tuberculosis.**
- **Conseguir que el tratamiento sea completamente gratuito** para el enfermo.
- **Implantar un buen PCT que abarque todo el país** y demuestre su efectividad a lo largo de los años.

Un buen PCT debería implantar, entre otras, las medidas referidas previamente y, con el tiempo, reducir al mínimo el serio problema de la RM en el mundo.

Recepción: 3/3/2003 - Aprobación: 8/4/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003

**Bibliografía**

1. Caminero JA. Resistencia primaria a fármacos antituberculosos. Med Clin (Barc) 1989; 93: 30-36.
2. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Unit, 1946-1986, with relevant subsequent publications. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3 (10): S231-S279.
3. Cowley R, Briney R. Primary drug resistant tuberculosis in Vietnam veterans. Am Rev Respir Dis 1970; 101: 703.
4. Kim SJ, Kim SC, Bai GM. Drug resistance Mycobacterium tuberculosis isolated from patients with pulmonary tuberculosis discovered in the fourth nation-wide tuberculosis prevalence survey in 1980 in Korea. Tuberc Respir Dis 1982; 29: 1-10.
5. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance as the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 423-430.
6. Riska PF, Jacobs WR Jr, Alland D. Molecular determinants of drug resistance in tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4 (2): S4-S10.



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): dirección de correspondencia, bibliografía, resumen, abstract, full text y patrocinio.

## Deseo recibir Salud(i)Ciencia

**Autorizo a que se debite de mi tarjeta de crédito el importe de \$72, correspondiente al precio y gastos de envío de 6 ejemplares.**

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tarjeta de Crédito	Tarjeta de Crédito N°	Código de seguridad	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Firma del Titular
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Aclaración de Firma
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

• Tel.: (54 11) 4342-4901 • Fax: (54 11) 4331-3305 • e-mail: [admiedit@siicsalud.com](mailto:admiedit@siicsalud.com) • Dirección postal: SIIC, Casilla de Correo 2568, C1000WAZ Correo Central, Bs. As., Argentina.

# El factor natriurético atrial como elemento pronóstico y marcador de compromiso miocárdico en la enfermedad de Chagas-Mazza

Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com)



Dra. Ana María Puyó, Columnista experta de SIC  
 Doctora en Bioquímica. Jefa de Trabajos Prácticos, Cátedra de Biología Celular e Histología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

*El factor natriurético atrial es útil como marcador de compromiso miocárdico gradual en pacientes con miocardiopatía. Los niveles aumentados del péptido podrían ser utilizados como marcador precoz del desarrollo futuro de miocardiopatía chagásica en los pacientes asintomáticos.*

## Introducción

El factor natriurético atrial (ANF) es una hormona polipeptídica de 28 aminoácidos secretada y sintetizada principalmente por el miocardio atrial en respuesta a cambios en la tensión de la pared.<sup>1</sup> El ANF secretado por las células mioendocrinas tiene propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras que intervienen en la regulación del equilibrio hidroelectrolítico y de la presión arterial.<sup>2,3</sup> Por lo tanto, existe una respuesta endocrina cardíaca, mediada por el ANF, que contrarresta la retención de fluidos y la vasoconstricción asociada con la insuficiencia cardíaca crónica (ICC).<sup>4</sup> El ANF y el péptido natriurético tipo B (BNP), este último aislado por Sudoh y col.,<sup>5</sup> son liberados constantemente por el corazón y se encuentran aumentados en el plasma de pacientes con distintos tipos de enfermedades cardiovasculares. La hipertrofia cardíaca y la insuficiencia miocárdica aumentan la liberación ventricular de ANF y BNP,<sup>6</sup> la cual está aún más estimulada por el estiramiento del miocardio auricular y ventricular y por el incremento de los niveles plasmáticos de angiotensina II y endotelina-1.<sup>7,8</sup> Los pacientes con ICC presentan concentraciones plasmáticas elevadas de ANF, que correlacionan con el grado de disfunción ventricular. El aumento del péptido también está relacionado con el desarrollo de trastornos de conducción (TC) cardíacos.<sup>9</sup> La enfermedad de Chagas-Mazza, causada por el protozoo parásito *Trypanosoma cruzi*, es una de las causas de ICC y muerte súbita. Los mecanismos involucrados en la patogénesis de la miocardiopatía (MCP) chagásica no han sido completamente descifrados hasta el momento, pero se conoce la existencia de compromiso inmunológico y del sistema nervioso simpático. La respuesta adaptativa del corazón a la infección por *T. cruzi* podría estar modulada por compuestos endógenos como neurotransmisores, citoquinas y hormonas cardíacas.<sup>10</sup> En un trabajo previo hemos descrito las alteraciones morfológicas miocárdicas y el aumento de los niveles plasmáticos del ANF en un modelo expe-

perimental de infección por *T. cruzi* en ratas.<sup>11</sup> Por ello, nuestra hipótesis de trabajo fue que la miocarditis producida por la enfermedad de Chagas-Mazza altera el sistema natriurético cardíaco no sólo en el modelo experimental sino también en los seres humanos. Por tanto, los objetivos del presente trabajo quedaron así planteados:

- Investigar la evolución de los niveles plasmáticos del ANF en los diferentes estadios de la enfermedad de Chagas-Mazza (asintomáticos, con TC y con MCP) determinando los niveles de ANF en 4 muestras por paciente (al inicio y 6, 18 y 24 meses después).
- Analizar la posible utilidad del ANF como factor pronóstico que permitiera determinar durante el período asintomático qué pacientes presentarán compromiso miocárdico y desarrollarán MCP.

## Pacientes y métodos

Se estudiaron 6 grupos de pacientes:

- I. Controles sanos (n = 8: 3 mujeres, 5 hombres, edad 39.1 ± 4.1 años).
- II. pacientes chagásicos en el estadio asintomático (n = 10: 7 m., 3 h., edad 39.8 ± 10.4 a.), con serología positiva evaluada por 3 tests.
- III. pacientes con TC aislados (n = 5: 5 h., edad. 54.4 ± 7.7 a.).
- IV. pacientes chagásicos con TC aislados (n = 10: 3 m., 7 h., edad 58.3 ± 9.4 a.).
- V. pacientes con MCP (n = 11, 7 m., 4 h., 65.1 ± 8.8 a.).
- VI. pacientes chagásicos con MCP (n = 12: 8 m., 4 h., 60.4 ± 10.8 a.).

Los estudios complementarios (ECG, ecocardiograma bidimensional, Rx de tórax y análisis de rutina) fueron realizados en todos los pacientes y controles. Todas las personas incluidas en el estudio dieron su consentimiento. Los pacientes con TC aislado presentaron bloqueo completo de la rama derecha; mientras que los pacientes con ICC (89% de origen idiopático y el resto, isquémico) se hallaban estables clínicamente y eran de la clase funcional II-III de la NYHA.

Las muestras de sangre para la determinación de los niveles plasmáticos de ANF fueron obtenidas al inicio y a los 6, 18 y 24 meses. La extracción del plasma y el RIA se realizaron según el método descrito por Sarda y col.<sup>12</sup> Los resultados se analizaron utilizando el test t de Student, con ajuste mediante recta de regresión y test de  $\chi^2$ . Se consideró significativa una p < 0.05.

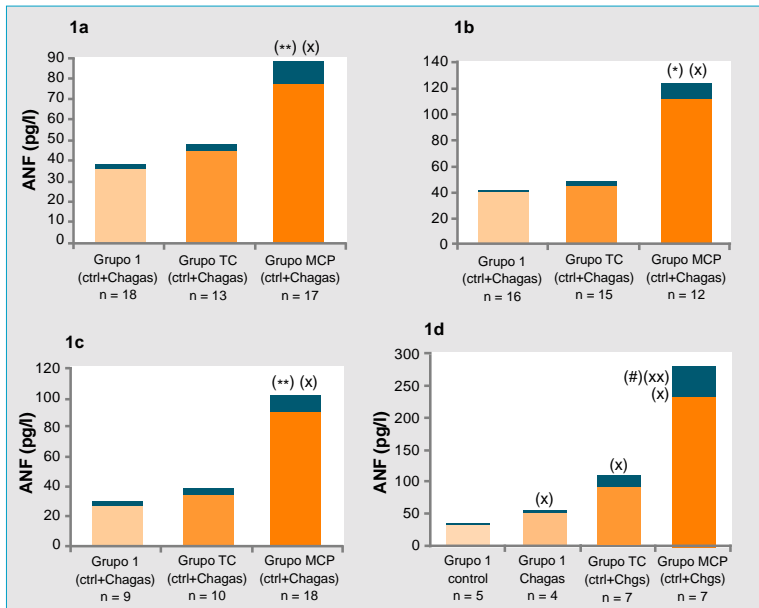
**Tabla 1.** Concentraciones plasmáticas de factor natriurético atrial (ANF) en pacientes en distintos estadios de la enfermedad de Chagas-Mazza (asintomáticos, con trastornos de la conducción=TC y con miocardiopatía =MCP) y sus controles.

Grupo	Inicial	6 meses	18 meses	24 meses
Controles sanos	27 ± 5 (n=8)	34 ± 4 (n=7)	31 ± 5 (n=7)	25 ± 3 (n=5)
Chagas asintomáticos	32 ± 4 (n=10)	37 ± 3 (n=10)	42 ± 8 (n=9)	47 ± 3 (n=4)
TC	44 ± 15 (n=5)	37 ± 6 (n=5)	39 ± 8 (n=5)	82 ± 15 (n=3)
TC + Chagas	31 ± 5 (n=10)	46 ± 5 (n=8)	50 ± 10 (n=10)	93 ± 17 (n=4)
MCP	111 ± 19 (n=11)	82 ± 14 (n=7)	113 ± 11 (n=6)	238 ± 45 (n=4)
MCP + Chagas	76 ± 11 (n=12)	73 ± 10 (n=10)	108 ± 16 (n=6)	229 ± 56 (n=3)

## Resultados

Las concentraciones plasmáticas de ANF en los 6 grupos estudiados y a los distintos tiempos se observan en la Tabla 1.

En las primeras 3 muestras (18 meses) no hubo diferencias significativas entre los pacientes chagásicos comparados con sus controles, o sea entre pacientes



**Figura 1.** Factor natriurético atrial (ANF) plasmático. Grupo I (controles sanos + pacientes asintomáticos con enfermedad de Chagas). Grupo TC (pacientes con trastornos de la conducción chagásicos y no chagásicos). Grupo MCP (pacientes con miocardiopatía chagásicos y no chagásicos). **1a.** Muestra inicial (tiempo = 0). **1b.** Muestra tiempo = 6 meses. **1c.** Muestra tiempo = 18 meses. (\*\*)  $p < 0.001$  vs. grupo I. (\*)  $p < 0.002$  vs. grupo I, (x)  $p < 0.01$  vs. grupo TC. **1d.** Muestra tiempo = 24 meses: grupo I - control (controles sanos), grupo I - Chagas (pacientes asintomáticos), (x)  $p < 0.01$  vs. grupo I - control, (#)  $p < 0.01$  vs. grupo TC, (xx)  $p < 0.001$  vs. grupo I - control y vs. grupo I - Chagas.

asintomáticos y los controles sanos; y entre los pacientes con TC y MCP chagásicos y no chagásicos. Como no se encontraron diferencias entre los pacientes infectados y los no infectados, se unieron los grupos y se los comparó según la gravedad de la patología: grupo I (controles sanos y chagásicos asintomáticos); grupo TC; y grupo MCP.

La Figura 1 muestra los resultados obtenidos al comparar los niveles de ANF en los grupos a 0, 6, 18 y 24 meses. Los pacientes del grupo MCP presentaron niveles significativamente aumentados con respecto al grupo I y TC: figura 1a ( $t = 0$ ): 67% y 64%,  $p < 0.001$ ; figura 1b ( $t = 6$ ): 53%,  $p < 0.001$  y 43%,  $p < 0.01$ ; y 1c = 66%,  $p < 0.001$  y 58%,  $p < 0.01$ . A los 24 meses se observó aumento significativo en los valores de ANF plasmático en los pacientes asintomáticos (grupo I - Chagas) y con TC con respecto a los controles sanos (figura 1d, 46% y 71%,  $p < 0.01$ ); y en los pacientes con MCP con respecto a los otros grupos (89%,  $p < 0.001$  vs. control; 80%,  $p < 0.001$  vs. grupo I - Chagas; y 62%,  $p < 0.01$  vs. TC).

Para analizar la utilidad de los niveles del ANF como marcadores pronósticos en las MCP se estudiaron sus concentraciones en los pacientes que fallecieron durante el período de estudio (Tabla 2).

Se correlacionaron los niveles de ANF en la primera muestra de sangre que se les extrajo ( $t = 0$ ) con la causa de deceso (ICC o muerte súbita) producida durante los 24 meses de seguimiento. Fallecieron 16 pacientes con MCP (9 chagásicos); teniendo en cuenta el número de casos, se los dividió en cuartiles:  $Q_{0.25} = 59.46$  pg/ml;  $Q_{0.50}$  (mediana) = 84.96 pg/ml; y  $Q_{0.75} = 111.6$  pg/ml. Se utilizó el estadístico  $\chi^2$  (confianza = 95%) para determinar si la distribución de muertes por encima y por debajo de cada uno de estos niveles era equitativa o si existían diferencias significativas. Los pacientes con MCP, chagásica o no chagásica, con niveles de ANF circulantes superiores a 111.6 pg/ml tuvieron una proporción de fallecimientos mayor ( $\chi^2 = 4.40$ ,  $p < 0.03$ ) que los que presentaron niveles inferiores a esa cifra. Al considerar la concen-

tración de 111.6 pg/ml, el riesgo relativo (RR) fue 2.167, o sea que el grupo de pacientes que inicialmente tenían niveles iguales o superiores a esa cifra tuvo el doble de mortalidad que los que presentaron un nivel inferior.

### Discusión

Existen muy pocos trabajos relacionados con los péptidos natriuréticos en la infección por *T. cruzi* y todos describen modelos experimentales de la enfermedad de Chagas. Piazza y col.<sup>13</sup> encontraron disminución en el contenido de ANF en extractos atriales durante la fase aguda de la infección; y Caliarì y col.<sup>14</sup> hallaron alteraciones morfológicas y morfométricas en los gránulos atriales, analizados por microscopía electrónica, al estudiar perros con insuficiencia cardíaca en el mismo período. Por otra parte, en un trabajo previo<sup>10</sup> demostramos la presencia de alteraciones morfológicas del miocardio y niveles aumentados de ANF en plasma tanto en el período agudo como en el crónico de la infección por *T. cruzi* en ratas.

En este estudio se analiza por primera vez el nivel de ANF plasmático en pacientes con patologías cardíacas de origen chagásico. La infección por *T. cruzi* en los seres humanos presenta distintos estadios. Solamente el 3% de las personas infectadas desarrollan una miocarditis aguda después de infectarse, mientras que el 97% restante no muestra ningún síntoma de la enfermedad. Después de 10 a 20 años, el

30% de ellos desarrolla MCP crónica chagásica.

Hasta que aparecen las alteraciones cardiovasculares los pacientes permanecen en el período llamado asintomático o indeterminado, siendo muy difícil determinar el comportamiento del ANF en la etapa aguda de la infección. Por lo tanto, sólo se pudieron estudiar los que estaban en la fase crónica de la enfermedad.

El ANF plasmático se encontró aumentado en los pacientes chagásicos, pero el incremento fue similar al hallado en pacientes con enfermedades cardíacas de otra etiología. Por lo tanto, los niveles aumentados del péptido no tendrían un origen inmunológico ni serían una consecuencia de la acción directa del parásito sobre la célula miocárdica; sino que derivarían de la función alterada del corazón, especialmente durante el estado dilatado.

Por otra parte, cuando analizamos los niveles de ANF en pacientes chagásicos asintomáticos comparados con los controles sanos, encontramos que éstos eran similares en las 3 primeras muestras pero estaban aumentados en la muestra obtenida a los 24 meses de comenzado el estudio; por lo tanto, el análisis de los niveles del péptido podría ser utilizado como factor pronóstico del desarrollo de miocardiopatía en pacientes asintomáticos en el largo plazo. Además, los pacientes chagásicos con niveles de ANF en plasma mayores de 111.6 pg/ml en la muestra inicial tuvieron el doble de mortalidad que los que presentaban valores inferiores del péptido.

En conclusión, en este estudio se mostró la utilidad de los niveles plasmáticos de ANF como marcador de compromiso hemodinámico gradual en pacientes con MCP chagásica, ya evidenciado en pacientes con MCP de otros orígenes.<sup>14,15</sup> Por otra parte, los niveles aumentados del péptido podrían ser utilizados como marcador precoz del desarrollo futuro de MCP chagásica en los pacientes asintomáticos; mientras que las concentraciones iniciales iguales o superiores a 111.6 pg/ml serían un indicio de pronóstico adverso de sobrevida en los pacientes con MCP.

Recepción 6/3/2002 - Aprobación: 7/4/2002

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003

**Tabla 2:** Test de  $\chi^2$  para los valores plasmáticos de ANF a tiempo 0 pertenecientes a pacientes con miocardiopatía fallecidos, agrupados en cuartiles.

	p<	$\chi^2$	Conclusión
$Q_{0.25} = 59.46$	0.2545	1.2983	No significativo
$Q_{0.5}$ (mediana) = 84.96	0.1469	2.1039	No significativo
$Q_{0.75} = 111.6$	0.0358	4.4056	Significativo



Más información en [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com): dirección de correspondencia, bibliografía, resumen, abstract, full text y patrocinio.



# Raquianestesia com soluções isobáricas em crianças: experiência com 470 crianças com idade de 0 a 12 anos

Casa de Saúde Santa Maria e Clínica São Bernardo, Rio de Janeiro; Hospital de Base da FAMERP, São José do Rio Preto, San Pablo, Brasil



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com)



Dr. Luiz Eduardo Imbelloni, Corresponsal experto de SIIC  
Diretor do Instituto de Anestesia Regional, Hospital de Base da FAMERP, São José do Rio Preto, San Pablo; Anestesiologista da Casa de Saúde Santa Maria e Clínica São Bernardo, Rio de Janeiro, Brasil.

*A raquianestesia continua a ganhar aceitabilidade como alternativa à anestesia geral em crianças. A raquianestesia em crianças é um método especial que deve ser utilizado por anestesiológicos que estejam familiarizados com a técnica em adultos.*

Diversas técnicas regionais são indicadas para cirurgias em crianças. Entretanto a raquianestesia permanece restrita a poucos centros de cirurgias pediátricas, sendo uma excelente técnica para crianças em qualquer idade e em mãos treinadas. A raquianestesia para correção de hérnia inguinal em prematuros é uma técnica usada sem complementação de anestesia geral.<sup>1</sup> Ela não é limitada a pacientes de alto risco, podendo ser usada em crianças saudáveis com sedação ou anestesia geral superficial.<sup>2-4</sup> Vantagens da raquianestesia em crianças incluem seu rápido início de ação, profundo bloqueio sensitivo, bloqueio motor de curta duração e ausência de efeitos sistêmicos. Além disso, proporciona diminuição da resposta neuroendócrina ao trauma cirúrgico, extubação precoce, diminuição da necessidade de opióides, possibilidade de diminuição de tempo na unidade intensiva e alta precoce do hospital.<sup>5,6</sup> Todos os tipos de agulhas dos adultos já foram utilizadas em crianças. Comparando as agulhas cortantes Atraucan e Quincke com as pontas de lápis Sprotte, Whitacre, foi demonstrado que todas as quatro podem ser utilizadas com alta incidência de sucesso em raquianestesia para crianças.<sup>7</sup> A baricidade do anestésico local é um dos mais importantes fatores que influencia a distribuição do anestésico no LCR.<sup>8</sup> Soluções hiperbáricas<sup>9,10</sup> e isobáricas<sup>2,3</sup> são utilizadas em raquianestesia de crianças com excelentes resultados.

Neste estudo descritivo, relatamos os resultados de 470 pacientes pediátricos submetidos a raquianestesia com anestésicos isobáricos em cirurgias ambulatoriais e não ambulatoriais no período de maio de 2001 a maio de 2003.

## Método

Detalhes de 470 pacientes pediátricos, de 0 a 12 anos, que receberam raquianestesia com soluções isobáricas de anestésicos locais para cirurgia no Hospital de Base de SJRP e Clínica São Bernardo no Rio de Janeiro entre Maio de 2001 e Maio de 2003 foram analisadas retrospectivamente. O protocolo do estudo foi aprovado pelas Comissões de Ética dos Hospitais. Aos pais e às crianças maiores foi explicada a técnica a ser utilizada e obtido seu consentimento. Pacientes com contra-indicação da raquianestesia como aumento da pressão intracraniana, distúrbios hemorrágicos, distúrbios neurológicos ou infecção no local de punção foram excluídos do estudo.

Os pais e as crianças maiores foram instruídos para não se alimentarem com produtos sólidos ou leite durante 6-8 h que antecedem a anestesia. Líquidos sem resíduos foram ingeridos até 2 h antes da indução da anestesia. Cada criança recebeu midazolam (0,8 mg.kg<sup>-1</sup>) por via oral como medicação pré-anestésica 20 min antes da entrada na SO. A indução anestésica foi realizada sob máscara com oxigênio e sevofluorano até 5%, seguida de punção venosa e infusão de solução fisiológica a 0,9%. Em plano anestésico as crianças foram colocadas em decúbito lateral esquerdo e realizada a punção lombar nos espaços L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> ou L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>

com agulhas descartáveis pediátricas 26G Atraucan sem introdutor, pela via paramediana. A correta posição da agulha foi verificada pela presença do LCR. Uma vez obtido o LCR, a agulha foi direcionada para a região cefálica e a dose calculada do anestésico local em embalagem esterilizada foi injetada sem barbotagem na velocidade de 1 ml.15 s<sup>-1</sup>, e os pacientes colocados imediatamente em posição supina horizontal. Os anestésicos utilizados foram a bupivacaína 0,5% isobárica, a mistura enantiomérica da bupivacaína 0,5% (S75:R25) ambas na dose de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> e lidocaína 2% pura na dose de 2 mg.kg<sup>-1</sup>.

A monitorização intra-operatória consistiu de estetoscópio no precórdio, medida da pressão arterial não invasiva a cada 5 minutos, da frequência cardíaca e a saturação da hemoglobina pelo oxigênio (SpO<sub>2</sub>). O ECG foi monitorizado continuamente na posição CM5. O tratamento da pressão arterial quando ocorria diminuição de mais de 30% dos níveis de enfermaria, foi realizado primeiro com aumento da infusão de cristaloídes e posteriormente com o uso de efedrina. A frequência cardíaca foi considerada normal se estivesse de acordo com a Tabela I.<sup>11</sup> Se houvesse diminuição de 15% do normal, atropina 0,01 mg.kg<sup>-1</sup> era administrada.

Tabela I. Relação entre idade e frequência cardíaca.<sup>11</sup>

0 – 24 h	120 bpm
1 – 7 dias	135 bpm
8 – 30 dias	160 bpm
3 – 12 meses	140 bpm
1 – 3 anos	125 bpm
3 – 5 anos	100 bpm
5 – 12 anos	80 bpm

Tabela II. Dados demográficos: média ± DP.

0 – 30 dias	6
1 mês – 11 meses	40
1 ano – 1 ano 11 meses	18
2 anos – 5 anos 11 meses	210
6 anos – 12 anos	196
Sexo:	
Masculino	379
Feminino	91

Tabela III: Tipos de cirurgias

Geral	194
Urológica	213
Ortopédica	19
Geral + Urológica	41
Geral + Torácica	2
Cardiovascular	1

Tabela IV: Características do bloqueio: média±DP

Latência (min)	2,35±0,95
Duração da cirurgia (h)	1,29±0,83
Tempo raquianestesia-deambulação (h)	3,79±0,73
Tempo permanência SRPA (min)	39,7±26,8

Após a realização do bloqueio e descontinuação do sevoflurano, foi pesquisada a latência do bloqueio definida como o tempo para primeira perda de sensibilidade na região correspondente ao metâmero da punção. O nível segmentar da analgesia foi definido como a perda da sensação à picada de agulha e foi testado 10 minutos após a injeção do anestésico. O bloqueio motor avaliado pela escala modificada de Bromage (0 = sem bloqueio motor e 3 = bloqueio motor completo) no início e final da cirurgia.

Após a cirurgia as crianças foram transferidas para a SRPA para monitorização contínua dos sinais vitais e para observação da regressão do bloqueio. A duração da analgesia foi considerada quando do retorno da sensibilidade no dermatômo correspondente à punção e a duração do bloqueio motor como o retorno completo da atividade muscular nos membros inferiores. Todos os efeitos adversos foram anotados. Em caso de dor foi administrado dipirona na dose de 20 mg.kg.<sup>-1</sup> Assim que as crianças moviam livremente os membros inferiores eram transferidos para a unidade de pacientes externos ou para o leito no caso de paciente não ambulatorial.

Nas cirurgias ambulatoriais a alta hospitalar foi dada quando as crianças estavam acordadas, deambulando normalmente, sinais vitais estáveis, sem dor, sem náuseas ou vômitos e eram capazes de ingerir líquidos. Nas cirurgias não ambulatoriais as crianças após recuperação do bloqueio na SRPA eram encaminhadas ao quarto. Os pacientes foram acompanhados até o terceiro dia de pós-operatório para a pesquisa de cefaléia pós-punção ou sintomas neurológicos transitórios (SNT) definidos por dor ou disestesia nas costas nádegas e pernas irradiando para extremidades inferiores e resolução dentro de 72 horas. A cefaléia foi classificada em leve, moderada e grave. As crianças foram acompanhadas até o 30o dia, com relação às complicações neurológicas definitivas. Em 10 pacientes foram anotados todos os gastos utilizados em cada anestesia e comparado com os gastos da técnica anteriormente utilizada no serviço. Os resultados para variáveis quantitativas estão apresentados, no texto, em média amostral ± 1,96=EP, com intervalo de 95% de confiança para a média, na tabela IV, na forma média amostral (EP), onde EP=erro padrão. Os resultados de variáveis qualitativas estão apresentados como frequências absolutas (e percentual, quando útil). Para comparação dos tempos foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

**Resultados**

Os dados das crianças estão na Tabela II e as cirurgias realizadas na Tabela III. Noventa e dois por cento das cirurgias foram realizadas em regime ambulatorial e 8% em pacientes internados.

Figura 1. Dispersão cefálica da analgesia em 159 pacientes.

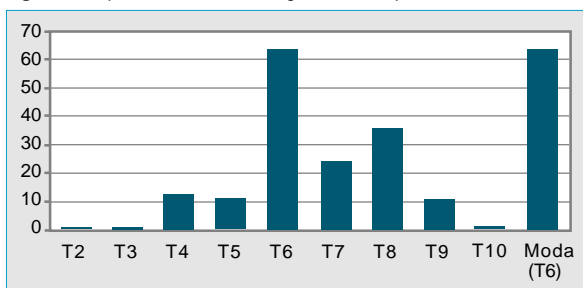
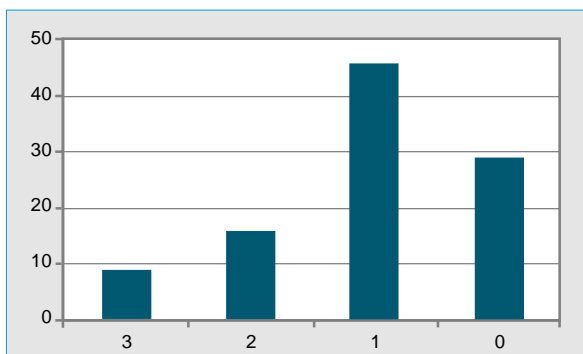


Figura 2. Graus de bloqueio motor no final da cirurgia em 100 pacientes.



A latência média do bloqueio foi 2,35 ± 0,95 min avaliado em 100 pacientes. A duração média da cirurgia foi de 1,29 ± 0,83 h avaliada em 240 pacientes. O tempo médio de deambulação foi de 3,79 ± 0,73 h avaliado em 85 pacientes. O tempo médio de permanência na SRPA foi de 39,7 ± 26,8 min avaliado em 95 pacientes, variando de 10 a 130 minutos. Não se observou diferença significativa nos tempos, segundo o sexo.

O nível superior da analgesia variou de T<sub>9</sub> a T<sub>4</sub> com a moda ficando em T<sub>6</sub> (Figura 1).

O tempo para início do bloqueio motor (BM) foi menor do que dois minutos em todas as crianças. Em 302 pacientes foi avaliado o bloqueio motor no início da cirurgia e todos apresentaram BM grau 3 de Bromage. O bloqueio motor no final da cirurgia foi avaliado em apenas 100 pacientes observando BM grau 3 em 9%, grau 2 em 16%, grau 1 em 46%, e zero em 29% dos pacientes (Figura 2). Setenta e cinco por cento dos pacientes apresentaram bloqueio motor 1 ou zero no final da cirurgia.

Não ocorreu dessaturação em nenhum paciente. Hipotensão arterial foi observada em apenas 1 paciente e bradicardia em 2 pacientes. Ocorreram oito falhas, sendo a cirurgia realizada sob anestesia geral. A cefaléia ocorreu em 4 pacientes com idades de 2, 4 e 12 anos, do sexo masculino. As cefaléias foram de baixa intensidade e tratadas com internação, hidratação e dipirona. Não foram observadas SNT. O custo final da raquianestesia foi de R\$ 49,00, comparado com a técnica previamente utilizada para a mesma cirurgia que foi de R\$ 105,00. Ocorreu uma redução de 54%.

**Discussão**

Este é um amplo estudo da raquianestesia para cirurgias ambulatoriais e internados em 470 pacientes pediátricos. Em 98% dos pacientes a raquianestesia foi suficiente para a realização da cirurgia, não havendo nenhum caso reconhecido de lesão neural. Os oito casos de falhas foram conduzidos com anestesia geral e intubação traqueal.

A raquianestesia pode ser utilizada em todas as crianças da mesma forma que no adulto, principalmente quando o anestesiolista ganha experiência. Diversos autores descrevem ambas as posições, sentada ou decúbito lateral, assim como a utilização de diversos tamanhos e calibres de agulhas.

Independentemente da idade, preferimos o decúbito lateral esquerdo e agulha 26G Atraucan.<sup>2,3</sup> Uma efetiva medicação pré-anestésica aumenta o conforto e a cooperação da criança. Anestésicos inalatórios são administrados para assegurar ausência de movimentos em crianças pequenas. É rotina dos serviços à utilização de anestesia inalatória superficial para a realização da punção e o anestésico descontinuado para a avaliação dos bloqueios sensitivo e motor. Alguns autores contra-indicam uma sedação profunda pela possibilidade de parestesia durante a punção subaracnóidea com agulha, aumentando o risco de lesão neurológica permanente.<sup>12</sup> Neste estudo com a utilização de indução inalatória com sevoflurano, não foi observado nenhum caso de complicação neurológica até 30 dias após a anestesia.

A dose de lidocaína 5% preconizada para os pacientes adultos foi insuficiente para raquianestesia em crianças.<sup>9</sup> Com crianças de 2-115 meses a dose de 0,4 mg.kg<sup>-1</sup> de bupivacaína 0,5% isobárica ou hiperbárica proporcionou um bloqueio sensitivo mediano em T<sub>4</sub>,<sup>13</sup> desnecessário para cirurgias na região inguinal e perineal. Neste trabalho, a dose de bupivacaína a 0,5% e da

Tabela V. Anestésicos utilizados e complicações.

Anestésicos	
Bupivacaína 0,5% isobárica	60 (12,7%)
Mistura enantiomérica de bupivacaína (S75:R25)	387 (82,3%)
Lidocaína 2% pura	23 (5%)
Complicações	
Falhas	8
Bradicardia	2
Hipotensão arterial	1
Broncospasmo	1
Reação alérgica	1
Cefaléia	4

mistura enantiomérica de bupivacaína a 0,5% (S75-R25) foi de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> e de lidocaína 2% pura de 2 mg.kg<sup>-1</sup> e o nível mediano de bloqueio sensitivo obtido foi T<sub>6</sub>, dois segmentos abaixo do referido trabalho.<sup>13</sup> Apesar da ampla variação na dose, a bupivacaína, a mistura enantiomérica da bupivacaína (S75:R25) e a lidocaína determinaram nível e duração adequados para quase todos os procedimentos indicados. Com a lidocaína 5% houve necessidade de complementação por nível insuficiente ou duração da cirurgia além do previsto em 18% dos pacientes. Neste estudo, a lidocaína foi utilizada em 7,5% dos pacientes, a bupivacaína em 19,5% e a mistura enantiomérica em 73% apenas uma criança necessitou complementação com anestesia geral pelo tempo prolongado da cirurgia.

A incidência de efeitos colaterais foi muito baixa. Diferente dos adolescentes e adultos, as crianças pequenas toleram altos níveis de bloqueio torácico com apenas discretas alterações cardiocirculatórias.

Estudando os efeitos da raquianestesia em crianças com nível de bloqueio alto (torácico) não se observou a esperada diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial comum com a simpatectomia causada.<sup>14</sup> Em crianças com menos de cinco anos ocorreu pequena ou nenhuma alteração na pressão arterial e na frequência cardíaca após raquianestesia com nível sensitivo entre T<sub>5</sub>-T<sub>3</sub>, enquanto que crianças acima de seis anos podem apresentar uma variação da pressão arterial de 20 a 40% semelhante ao adulto.<sup>15</sup> Neste estudo, com crianças de zero a 12 anos, foi observada diminuição da pressão arterial que necessitasse de efedrina em apenas um paciente e de atropina para correção da bradicardia em dois pacientes.

Todos os desenhos e calibres de agulhas são utilizados em crianças. A cefaléia é sintoma comum em crianças, sendo que 40% das crianças em idade escolar apresentaram cefaléia e 5% da forma recorrente.<sup>16</sup> Estudando 200 crianças com idade de 2-128 meses anestesiadas com agulhas 24G Sprotte, 25G Quincke, 26G Atraucan e 27G Whitacre, foi observada uma incidência de 5% de cefaléia pós-punção, sendo 6% com Sprotte, 6% com Quincke e 8% com Atraucan.<sup>7</sup> Em outro trabalho com 60 crianças com idade de 1 a 7 anos anestesiadas com agulhas 25G Quincke e Whitacre, foi observada a mesma incidência de 5%.<sup>15</sup> Neste estudo com 470 crianças de 0 a 12 anos puncionadas com agulha 26G Atraucan, foi observado este desagradável efeito colateral em 4 pacientes (0,85%), incidência maior do que a observada em pacientes com idade média de 44 anos (0,4%).<sup>17</sup> Outros autores<sup>18</sup> descreveram dificuldade de aspiração do LCR resultando em falha de bloqueio, fato também observado em nosso estudo.

No início do século passado a raquianestesia era ocasionalmente utilizada em crianças, mas agora é um procedimento comumente usado para cirurgias abdominais e ortopédicas. Vantagens da raquianestesia em crianças incluem seu rápido início de ação, profundo bloqueio sensitivo e motor, ausência de efeitos sistêmicos, baixa necessidade de intubação traqueal e diminuição do uso de opióides. Além da herniorrafia inguinal, existem diversos relatos do uso de raquianestesia para procedimentos de cirurgia geral, ortopédicas de membros inferiores, urológicas, neurocirúrgicas, cirurgias cardíacas e tratamento de dor crônica.<sup>19</sup> A raquianestesia proporciona maior segurança, observando-se menos dessaturação e menor incidência de apnéia<sup>20-22</sup>, sendo também indicada em crianças com asma grave, com problemas para intubação traqueal (traqueomalácia, síndrome de Pierre-Robin, artrogripose múltipla congênita, macroglossias, etc) e fechamento de ductus arterial.

Algumas situações como recusa do paciente, hipovolemia não corrigida, anormalidades na coagulação, infecção no local de punção, septicemia e alterações da pressão intracraniana continuam como contra-indicações da raquianestesia em pacientes adultos. De um modo geral, a literatura tem mostrado a segurança da raquianestesia em pacientes de alto risco como crianças prematuras com diversas alterações clínicas. Similar a qualquer técnica anestésica, a raquianestesia pode produzir efeitos fisiológicos adversos com graves conseqüências. Relatando a experiência com 350 pacientes abaixo de 13 anos em 1951 submetidos a raquianestesia foi relatado 9 tipos de cirurgias.<sup>23</sup> Neste trabalho, 50 anos depois, as indicações foram ampliadas, mas para efeito de resultados foram agrupadas nas clínicas de origem. Como a anestesia ambulatorial é o grande objetivo do futuro, as indicações

foram maiores que na literatura estrangeira e 92% dos pacientes foram operados em regime ambulatorial. Os 8% restantes foram internados por indicação precisa da equipe cirúrgica.

Fichas incompletas podem resultar em limitações dos estudos retrospectivos.<sup>24</sup> Este trabalho tem como objetivo relatar a experiência com 470 raquianestésias em crianças de 0 a 12 anos após implantação em maio de 2001 como rotina em cirurgia ambulatorial e em pacientes internados.

Nossa experiência com raquianestesia em crianças é inteiramente favorável, sem morte, sem complicações, sem seqüela neurológica e com baixa incidência de cefaléia pós-punção. Seqüelas neurológicas são facilmente evitáveis com atenção e com rigorosa conduta na realização da raquianestesia:

1. Utilização de material descartável, agulhas, seringas e anestésicos.
2. Uso de anestésicos esterilizados e em embalagem apropriada.
3. Utilização de material apropriado e desenhado para uso na raquianestesia.
4. Injeção do anestésico somente após aparecimento do LCR e sem parestesias.
5. Utilização de anestésicos isobáricos, evitando o uso de anestésicos hiperbáricos.
6. Realização de pequeno orifício na pele para penetração da agulha de raquianestesia sem o risco de implante de tecido epidérmicoide.
7. Diminuição de custos.

A raquianestesia em crianças é um método especial que está ganhando popularidade e pode com treinamento ser utilizado por todos os anestesiológicos que adquiriram experiência com a raquianestesia em adulto.

Recepción: 1/8/2003 - Aprobación: 17/9/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003

#### Bibliografía

1. Abajian JC, Mellish RWP, Browne AF et al - Spinal anesthesia for surgery in the high-risk infant. *Anesth Analg*, 1984;63:359-262.
2. Imbelloni LE, Vieira EM, Beato L, Sporni F - Raquianestesia com a mistura enantiomérica de bupivacaína a 0,5% isobárica (S75:R25) em crianças com idades de 1 a 5 anos para cirurgia ambulatorial. *Rev Bras Anestesiologia*, 2002;52:286-293
3. Imbelloni LE, Vieira EM, Beato L, Zapatta C - Raquianestesia com bupivacaína a 0,5% isobárica em crianças com idades de 6 a 12 anos. Estudo prospectivo. *Rev Bras Anestesiologia*, 2002;52:402-409
4. Blaise GA, Roy WL - Spinal anesthesia for minor paediatric surgery. *Can Anaesth Soc J*, 1986;33:227-230
5. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnsen T - Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology*, 1987;66:729-736
6. Wold AR, Doyle E, Thomas E - Modifying infants stress responses to major surgery: spinal vs. extradural analgesia. *Pediatric Anaesth*, 1998;8:305-311
7. Kokki H, Hendolin H, Turunen M - Postdural puncture headache and transient neurologic symptoms in children after spinal anaesthesia using cutting and pencil point paediatric spinal needles. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998;42:1076-1082
8. Imbelloni LE. O uso racional da raquianestesia. EM: Imbelloni LE, Tratado de Anestesia Raquidiana/Luiz Eduardo Imbelloni, Curitiba, 2001, Capítulo 8
9. Gouveia MA - Raquianestesia em pacientes pediátricos. Experiência pessoal em 50 casos. *Rev Bras Anestesiologia*, 1970;20:503-51
10. Cunto JJ - Anestesia raquidea em pediatria: contribuição ao estudo. *Rev Bras Anestesiologia*, 1975;2:265-277
11. Todres D, Gore R - Growth and development. IN: Charles J. Coté et al. A practice of anesthesia for infants and children, W.B. Saunders Co, Philadelphia, Pennsylvania, 1992, Capítulo 2, pg 7 a 29.
12. Horlocker TT, McGregor DB, Matsushige DK et al - A retrospective review of 4767 consecutive spinal anesthetics: central nervous system complications. *Anesth Analg*, 1997;84:578-584.
13. Korkki H, Tuovinen K, Hendolin H - Spinal anaesthesia for paediatric day-case surgery: a double-blind randomized parallel group, prospective comparison of isobaric and hyperbaric bupivacaine. *Br J Anaesth*, 1998;81:502-506
14. Wu CL, Fleisher LA - Outcomes research in regional anesthesia and analgesia. *Int Anesth Res S*, 2000; 91:1232-1242



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): bibliografía, resumen, abstract, full text y patrocinio.

# Relación entre la duración de la estadia hospitalaria por neumonía y la evolución de los pacientes

University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut, EE.UU.; Qualidigm, Middletown, Connecticut, EE.UU.



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)



Dr. Mark L. Metersky, Columnista experto de SIIC  
Neumólogo. Profesor Adjunto. Pulmonary Division, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut, EE.UU.; Qualidigm, Middletown, Connecticut, EE.UU.

*La menor duración de la estadia hospitalaria por neumonía incrementa, en estos individuos, el riesgo de resultados adversos después del alta. Se cuestiona el presunto ahorro obtenido ya que esta estrategia evidencia posteriormente mayor requerimiento de servicios médicos.*

En 1983, Medicare, el programa gubernamental de seguros de salud para la gente mayor en los EE.UU., introdujo el sistema de pago prospectivo (SPP) por el cual los hospitales recibían un reembolso sobre la base del diagnóstico al egreso del paciente.

Tal reembolso antes se calculaba por cada día de estadia hospitalaria, y la aplicación del nuevo método indujo a los nosocomios a reducir el tiempo de internación. Después de implementado el SPP, surgió la preocupación acerca del impacto negativo que podría traer el cambio en los pacientes. Kosecoff y colaboradores<sup>1</sup> investigaron el punto y encontraron que, con la institución del SPP, el porcentaje de pacientes egresados sin resolver su condición médica se incrementó en forma concomitante con la reducción del 24% en la media de la estadia hospitalaria para 5 patologías comunes. En estos individuos se registró un índice más alto de mortalidad durante los 90 días posteriores al alta. Otros trabajos realizados por el mismo autor<sup>2</sup> y por otros investigadores<sup>3</sup> encontraron que, en conjunto, la menor duración de la estadia no se asociaba con peores resultados.

También se observó aumento en los índices de derivación a cuidados domiciliarios a medida que los hospitales egresaban pacientes que aún no podían cuidarse por sí solos en sus hogares.<sup>2,4</sup> A pesar de la influencia del SPP en la década de '80, en la del '90 se evidenció disminución adicional en la duración de la estadia hospitalaria en los EE.UU., probablemente favorecida por el alza en los costos de atención. Por causa de esta situación cambiante, el autor decidió reevaluar el impacto de la tendencia a menor tiempo de hospitalización sobre la evolución de los pacientes.

Fueron examinados todos los ingresos por neumonía entre los pacientes asistidos por Medicare, en Connecticut, EE.UU., entre 1992 y 1997.<sup>5</sup> A diferencia de otras causas de admisión hospitalaria que declinaron durante ese período, el índice anual de ingresos por neumonía entre los beneficiarios mayores de 65 años se incrementó de 21.1 por mil cada año a 25.7 por mil. La duración media de la estadia hospitalaria disminuyó marcadamente durante el período en estudio, de  $11.9 \pm 11.4$  días a  $7.7 \pm 7.2$  días. La gravedad de la enfermedad, estimada por diferentes criterios, aumentó levemente. Se midieron diversos resultados. El porcentaje de pacientes fallecidos en el hospital declinó. Sin embargo, el porcentaje de los fallecidos durante los 30 días posteriores al egreso se incrementó de 6.9% a 9.3%, al igual que el porcentaje de aquellos que fueron reingresados por neumonía después de los 30 días del alta (de 3% a 3.7%). El cambio más profundo se notó en el porcentaje de pacientes derivados a tratamientos domiciliarios, que aumentó de 30.3% a 43.1%. Después del ajuste mediante análisis multivariado para la gravedad de la enfermedad, todas las tendencias permanecieron estadísticamente significativas, excepto el índice de mortalidad durante los 30 días posteriores al alta, que perdió significación ( $p = 0.09$ ).

Los hallazgos sugieren que, al menos en algunos pacientes, la internación más breve en los casos de neumonía provoca aumento de resultados adversos después del egreso hospitalario.

El estudio promueve varios interrogantes. ¿Por qué se hallaron resultados peores cuando la mayoría de los trabajos realizados en la década del '80, después de la introducción del SPP, no lo hizo? Tal vez las continuas presiones financieras registradas en la década del '90 expliquen la disminución adicional en el tiempo de internación con respecto a los años anteriores. La duración media de la hospitalización por neumonía cayó de 12.1 a 10.4 días después de la aplicación del SPP, pero en 1997 notamos que ésta alcanzó apenas los 7.7 días. Se llega así al punto en el cual la reducción en la estadia hospitalaria tiene mayor probabilidad de impactar sobre la evolución de los pacientes.

Otra pregunta obvia es: ¿Cómo impacta la hospitalización más breve sobre los resultados observados en los pacientes? Es claro que la mayoría de los individuos tendrá buena evolución a pesar de una internación relativamente reducida. Entonces, el desafío para los médicos será identificar de modo adecuado los pacientes con probabilidades más altas de evolución desfavorable postegreso. Es evidente el riesgo de darles el alta a pacientes no recuperados totalmente. Kosecoff y colaboradores<sup>1</sup> notaron un aumento del 43% en el porcentaje de pacientes egresados en tales condiciones después de la implementación del SPP, y éstos tuvieron el índice mayor de mortalidad después del alta. Definieron inestabilidad como la presencia de una de varias anomalías en los signos vitales o la ocurrencia de una de las siguientes: dolor torácico, confusión, disnea, incontinencia o confusión.

Después del presente estudio, Halm y colaboradores<sup>6</sup> publicaron un trabajo dirigido a ampliar el tema. Estos investigadores analizaron en forma prospectiva el curso clínico de 680 pacientes internados con diagnóstico de neumonía y definieron varios factores como indicadores de "inestabilidad" al momento del egreso. Los factores comprendían signos vitales anormales, hipoxemia, intolerancia para la alimentación oral y estado mental. Los resultados no fueron sorprendentes. El 19% de los pacientes dejó el hospital con 1 o más de los criterios de inestabilidad enunciados y el 2% tenía 2 o más anomalías. Los individuos con 2 o más criterios presentaron, comparados con el resto, riesgo notablemente más elevado de muerte o readmisión durante los 30 días posteriores al egreso (*odds ratio* [OR] 5.4; intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 1.6-18.4) y el riesgo de los que demostraron una inestabilidad fue marcadamente menor alto (OR, 1.6; IC 95%, 1-3). Estos hallazgos son dignos de atención ya que demuestran que factores fácilmente detectables pueden advertir acerca de cuáles pacientes se encuentran en alto riesgo. Aquellos con dos o más inestabilidades no deben ser dados de alta del hospital; con sólo un criterio el riesgo es mucho menos importante, pero ha de estar entre los elementos que evalúan los médicos al decidir el egreso del paciente.

Otros factores pueden influir en los resultados adversos después del alta en asociación con menor duración en la estadia hospitalaria. El mayor índice de mortalidad visto en el presente estudio puede obedecer al mayor índice de derivación a tratamientos domiciliarios, en combinación con un riesgo de por sí más elevado en estos pacientes.<sup>5</sup> La gravedad de la enfermedad



explica este hecho, aunque surge el interrogante sobre si la calidad de los cuidados ambulatorios también influye en los resultados. Varios médicos comunicaron la misma preocupación a propósito del trabajo. Uno de ellos advirtió diferencias significativas en la calidad de atención en los servicios de cuidados domiciliarios cuando evaluó a estos pacientes. En su percepción, el factor predictivo más importante fue a cuál servicio eran derivados. Otro profesional expresó una inquietud similar. Reveló que los médicos de cuidados domiciliarios a menudo no indicaban el antibiótico recomendado en el hospital, debido a la falta de disponibilidad o a la ausencia de familiaridad con la medicación. A medida que se acorta la estadía hospitalaria, más antibióticos son prescritos en la atención domiciliaria, de modo que la elección de un medicamento inadecuado podría tener consecuencias más significativas. El tratamiento antibiótico apropiado puede ser también un problema para los pacientes, ya que quizá no puedan cumplir adecuadamente el tratamiento por falta de recursos u otras razones. Es decir que cuanto más corto sea el curso de antibióticos intrahospitalarios, mayor será el impacto sobre la evolución de los pacientes.

Nuestro estudio mostró que la menor duración de la hospitalización por neumonía arrojó un ahorro de aproximadamente 1.500 dólares (23%) en los costos de internación.

Debido a que los factores económicos influyeron en la disminución de la duración de la estadía hospitalaria en los EE.UU., es necesario determinar en qué medida el incremento en la atención domiciliaria y en los índices de reingreso resultan en un desvío de costos en lugar de un ahorro verdadero. Hemos realizado un análisis preliminar acerca de esta preocupación. Encontramos que aunque los costos médicos para los pacientes asistidos por Medicare aumentaron entre 1992 y 1997, el cargo promedio durante los 100 días posteriores al egreso de individuos internados por neumonía, se incrementó en aproximadamente 500 dólares más de lo esperado al considerar sólo el antecedente del alza en los costos médicos. La mayor parte de este aumento parece consecuencia del incremento en los requerimientos de cuidados domiciliarios asociados con menor estadía hospitalaria.

Una carta al editor en respuesta a nuestro artículo puntualizó

que la situación en los EE.UU. puede no ser representativa de la observada en otros países.<sup>7</sup> Los autores documentaron una declinación similar en la hospitalización por neumonía después de la implementación del SPP en Italia, pero expresaron que no ocurrió un incremento en el sistema de atención domiciliaria probablemente debido a la falta de disponibilidad de tales recursos. Para la mayoría de los pacientes, los encargados de la atención después del alta hospitalaria son los familiares. Esto puede conducir a considerable estrés en ellos, ya que deben enfrentarse súbitamente con una obligación dificultosa, inesperada y que consume tiempo, que tiende a incrementarse a medida que la duración de la estadía hospitalaria se acorta. También es probable que la responsabilidad de cuidar a un familiar mientras se recupera de su enfermedad cause pérdida de horas de trabajo y, por ende, costos socioeconómicos de difícil medición contra el ahorro realizado por la menor hospitalización.

Queda claro que la mayoría de los pacientes con neumonía no requieren una estadía hospitalaria prolongada. Sin embargo, los resultados de nuestro estudio, así como los del más reciente realizado por Halm y colaboradores,<sup>6</sup> sirven como advertencia. Algunos pacientes, a menudo identificables por la presencia de signos físicos que se detectan fácilmente, se perjudican con el alta precoz. Además, se podrían atribuir ciertos efectos a otros factores relacionados con la calidad de los cuidados domiciliarios después del egreso, aunque de ello sólo exista evidencia anecdótica. En conclusión, el aumento en los requerimientos de servicios médicos después del alta disminuye los ahorros emergentes de la menor estadía hospitalaria.

Recepción: 10/2/2003 - Aprobación: 1/4/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): dirección de correspondencia, bibliografía, resumen, abstract, full text y agradecimientos.

## BTA-TRAK urinario en el seguimiento del carcinoma transicional superficial de vejiga

Hospital Central de Asturias, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España



Dr. Jesús M<sup>a</sup> Fernández Gómez, Columnista experto de SIIC  
Médico Adjunto Especialista en Urología, Profesor Asociado de Urología. Servicio de Urología I, Hospital Central de Asturias, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo, Asturias, España.

*Aunque la sensibilidad global del BTA-TRAK es superior a la de la citología y a la del sedimento, no aporta información adicional a la de la combinación de citología más sedimento en la detección de recidivas tumorales.*

La identificación de algunos antígenos del cáncer de vejiga condujo al desarrollo de métodos no invasivos de detección de tumores mediante la aplicación de técnicas de estudio de dichas sustancias en la orina (BTA, BTA-Stat, NMP-22, Inmunocyt, etc.) para mejorar la eficacia de la citología urinaria en el seguimiento de estas neoplasias. El antígeno de tumor vesical (*bladder tumor*

*antigen* [BTA]) está compuesto por complejos proteicos de membrana basal relacionados con el factor H de la vía alternativa del complemento humano, que juega un papel inhibitorio de la lisis de las células que el organismo reconoce como extrañas.<sup>1</sup> Tanto el BTA original como el BTA-Stat son técnicas colorimétricas no cuantitativas, pero el BTA-TRAK es una técnica de inmunoenzimología cuantitativa, por lo que el valor de la determinación es más objetivo.

Se estudiaron 700 determinaciones consecutivas de BTA-TRAK realizadas durante el seguimiento de pacientes no seleccionados en los que se había resecado un carcinoma de vejiga transicional. En todos los casos se practicó cistoscopia, sedimento urinario y citologías cada 3-4 meses durante el primer y segundo años y ca-



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

da 6 meses posteriormente, hasta el quinto año. Además, se realizó una urografía e/v anualmente o ante la sospecha de un tumor en las vías urinarias altas (citologías positivas o hematuria sin tumor vesical). En todos ellos se practicó cistoscopia a los pocos días de la medición de BTA-TRAK, simultáneamente con esta última se solicitó la determinación de tres citologías urinarias por micción espontánea, que fueron estudiadas inmediatamente después de su emisión, así como un sedimento urinario convencional. Las citologías fueron valoradas siempre por el mismo citólogo y se consideraron positivas cuando existieron datos de displasia celular de mayor o menor grado en al menos una de las tres muestras. El hallazgo de un tumor vesical recidivante durante el seguimiento fue seguido por una RTU de la lesión.

El sedimento fue considerado positivo cuando se encontró microhematuria (> 4 hematies/campo) y, asociado con piuria, se interpretó como infeccioso-inflamatorio.

El procedimiento de análisis del BTA-TRAK consistió en distribuir la muestra de orina en micropocillos recubiertos del primer anticuerpo monoclonal, incubar durante una hora a 37°C para, posteriormente, lavar la muestra y eliminar las fracciones que no se enlazaron. Se añadió un conjugado formado por un segundo anticuerpo monoclonal marcado por una enzima y dirigido contra el epítipo del antígeno asociado a tumores de vejiga (BTA). Se procedió entonces a la incubación de las muestras durante una hora, a 37°C, y nuevo lavado de la muestra, para luego añadir el sustrato e incubarlo a 37°C por 30 minutos. En ese momento, aparece un color cuya intensidad es directamente proporcional a la cantidad de antígeno asociado al tumor existente en la muestra. Se detiene la reacción con una solución *stop* de EDTA y se mide la absorbancia a 405 nm, lo cual determina la magnitud de la reacción enzimática. Dicha absorbancia es proporcional a la concentración de antígeno en la muestra en una concentración de 0-100 U/ml.

La precisión intraensayo para concentraciones de 9.3 y 36.1 U/ml fue del 3% y 7%, respectivamente, mientras que la precisión interensayo, para las mismas concentraciones fue de 4% (ambas). Se consideró un valor umbral de BTA-TRAK de 14 U/ml. Como parte del seguimiento de los pacientes con carcinoma transicional superficial de vejiga se pautaron instilaciones vesicales con MMC o BCG en pacientes con factores de riesgo de recidiva o progresión del tumor vesical reseccionado (tumores de 3 cm de diámetro o mayores, tumores múltiples o recidivantes, presencia de Tis, grado III, ...), el día de la última instilación fue señalado como referencia para valorar su efecto en el BTA, citologías y sedimento.

De las 700 determinaciones, 95 casos (13.6%) correspondieron a un carcinoma urotelial descubierto durante el seguimiento, de vejiga (93) y del tracto urinario superior (2). De los 93 tumores vesicales, hubo 39 tumores Ta (37 TaG1 y 2 TaG2); 29 T1 (4 T1G1, 20 T1G2 y 5 T1G3); 5 Tis, y 20 invasivos de la muscular (progresión durante el seguimiento a T2-4).

De los 605 casos sin tumor urotelial, en 229 se detectó un antecedente que podía interferir con los resultados de las determinaciones urinarias:

- 142 casos en los que se habían empleado instilaciones con BCG;
- 36 con MMC;
- 23 pacientes presentaban infección urinaria;
- 9 en quienes se había realizado manipulación uretral reciente (sondaje, dilataciones, cistoscopia, ...);
- 19 casos con otras posibles causas (4 con litiasis urinaria; 4 habían recibido radioterapia pélvica; 1 braquiterapia por cáncer de próstata; 4 estenosis de uretra; 3 tratamiento con bloqueo hormonal por cáncer de próstata; 2 terapia con hemodiálisis, y en 2 se encontró una cistopatía crónica inespecífica).

La sensibilidad de las citologías para detectar tumor urotelial fue de 41.1%, con especificidad del 97.3%. Las citologías fueron negativas en 48.4% de tumores e inflamatorias en 9.5%. La sensibilidad fue mínima (19%) en tumores de bajo grado.

En 46 casos de los 605 en que no se encontró tumor urotelial, las citologías presentaron cambios reactivos sugestivos de inflamación asociada con diversas causas. De ellos, la mayoría eran pacientes que habían recibido tratamiento con BCG (54.1%) (sólo en 2 casos de instilaciones con MMC previas), con infecciones urinarias (16.2%) o litiasis (8.1%).

Además, se registraron citologías falsas positivas para malignidad en pacientes con sondajes previos, litiasis y en tratamiento con BCG. No se encontraron citologías falsas positivas en ningún caso después de 3 meses de los antecedentes citados, salvo para las instilaciones de BCG. Con estas últimas se encontraron citologías inflamatorias tras 3 meses de la última instilación en 4 pacientes (16%) y fueron falsas positivas en otros 4 pacientes (16%). A los 6 meses, todavía eran falsas positivas en 3 casos (6%) e inflamatorias en otros 3 (6%).

Sólo en 1.8% de casos sin tumor urotelial (605) las citologías fueron positivas (7) o inflamatorias (4) sin un antecedente que pudiera justificar dichos hallazgos.

La sensibilidad del sedimento para detectar tumor urotelial (microhematuria con más de 4 hematies/campo) fue de 40%, con especificidad de 96.7%. Cuando se asoció piuria, se interpretó como infección urinaria o proceso inflamatorio urotelial, que apareció en 10.6% de casos (74). La sensibilidad fue menor si el tumor era de bajo grado y menor de 1 cm.

El sedimento resultó normal en 40 casos con tumor urotelial (42.1%), se halló piuria asociada en el 8.4% (8).

Se encontró microhematuria con piuria o sin ella en 53 casos sin tumor, correspondiendo a otras causas: individuos en tratamiento con BCG en 25 casos (21.1% de tratados con BCG), infección de orina en 23 casos (100%), tratamiento con MMC en 3 casos (8.4% de tratados con MMC), litiasis en 3 (15.8% de litiasis) y manipulación uretral reciente en 6 casos (66.6%). A los 3 meses el sedimento sólo se encontró alterado en 7 pacientes que habían seguido tratamiento con BCG (7% de tratados con BCG), a los 6 meses en 3 (3.4%), y fue normal en todos a partir de los 12 meses de tratamiento con BCG.

No pudo identificarse la causa de la alteración del sedimento en 21 pacientes (14%) (microhematuria y piuria sin tumor).

Al tomar el valor de referencia de normalidad de BTA propuesto (=14 U/ml), encontramos sensibilidad del 62.1% y especificidad del 68.4%. Se encontraron diferencias significativas en el valor de BTA-TRAK al comparar los 95 casos con tumor (media = 295.4 U/ml) frente a los 605 casos sin tumor (media = 54.6 U/ml).

- En el grupo de *casos sin tumor*, los valores oscilaron entre 0.1 y 3 570 U/ml por la existencia de otros factores de elevación de BTA (falsos positivos). De esta manera se encontró un solapamiento evidente en los valores de BTA entre los pacientes con tumor y aquellos:
  - Tratados con BCG (0.1-3 570). De 56 pacientes en tratamiento con BCG que tenían valores superiores a 14 U/ml, en 31 (55.5%) se había instilado en los 3 últimos meses; en 7, de 3 a 6 meses antes (12.5%), y en 4, entre 6 y 12 meses antes (7%). En 14 casos (25%) el BTA-TRAK persistió elevado tras 1 año de las instilaciones, si bien los valores fueron descendiendo (14.9-314 U/ml).
  - Portadores de una infección aguda del tracto urinario (5.3-2 105 U/ml).
  - Con antecedentes de sondaje uretral reciente (21.8-2 346). En 9 pacientes se había manipulado la uretra (sondajes, dilataciones,...) entre 7 y 60 días antes, todos los casos presentaron elevación del BTA.
  - Braquiterapia por carcinoma prostático (994 U/ml), 4 meses antes en un paciente.
  - Litiasis (8.2-3 319 U/ml). En un caso el BTA fue muy elevado, aparecieron cálculos coraliformes bilaterales.

Dentro del grupo de pacientes sin tumor y BTA alto, los valores fueron menores en los que recibieron instilaciones con MMC (36) (0.6-274 U/ml), diálisis (2) (40- 1-56.6 U/ml) y con estenosis de uretra (53-333 U/ml).

En algunos casos sin tumor y BTA alto, los valores fueron menores en los que recibieron instilaciones con MMC (36) (0.6-274 U/ml), diálisis (2) (40- 1-56.6 U/ml) y con estenosis de uretra (53-333 U/ml).

En algunos casos sin tumor no se detectaron otros factores (83) que pudieran alterar el BTA (media = 14.8), también los valores oscilaron (0.1-458 U/ml). Observamos lo que ocurría con 65 (78.3%) en los siguientes controles. De ellos, se comprobó que en 33 pacientes (50.8%) disminuía hasta la normalidad en los 3 a 9 meses siguientes, en los demás descendió sin llegar a normalizarse, salvo en 2 casos (3.1%) en que se registró un ascenso. Sólo en uno de ellos se demostró un tumor no diagnosticado en la cistoscopia en el siguiente control (a los 3 meses).

- En el grupo de *pacientes con tumor* (95), 2 casos lo presentaron

en la pelvis renal. Uno de ellos fue T1G2 (BTA: 23.2 U/ml) y otro T3G2 (143 U/ml). Entre los tumores vesicales:

- Se encontraron diferencias significativas cuando se comparó el *aspecto* de los tumores. Fue mayor en los de crecimiento sólido (media = 571.8 U/ml) que en los de patrón papilar (media = 161.4 U/ml), los primeros correspondieron más frecuentemente a tumores invasivos de la muscular o de alto grado o ambos.
- Al analizar el *número de tumores* se encontraron grandes variaciones entre los grupos al distribuir los casos entre los que tenían menos de 3 tumores (BTA: 0.4- 4 720 U/ml) y los que presentaban 3 o más neoplasias (BTA: 2.6-4 350 U/ml). En 34.3% de casos con menos de 3 tumores se encontró un BTA normal (BTA = 14 U/ml) y en un 50% de casos con 3 o más tumores.
- Cuando se estudió el tamaño del tumor más grande, hallamos diferencias significativas en el BTA al comparar los casos en los que el tumor mayor fue menor de 3 cm (133.3 U/ml) y cuando fue de 3 cm o mayor (678.8 U/ml). Se encontró que 52.3% de los tumores menores de 3 cm tenían BTA normal (BTA = 14 U/ml), frente a sólo 7.1% cuando alguno de ellos era de 3 cm o mayor.

En relación con la *estadificación*, el valor medio mas bajo del BTA-TRAK se encontró en los tumores Ta. Sin embargo, existieron grandes variaciones y un solapamiento importante en los tumores T1, Tis y los invasivos del detrusor, el valor medio de estos últimos fue más alto, si bien el número de tumores T1G3 (5) y Tis (5) fue escaso (Tabla I).

En ninguno de los tumores de T1G3 (5) se encontró BTA normal (BTA = 14 U/ml), pero sí en 1 Tis, en 2 tumores invasivos de la muscular, en 9 tumores T1 y en 24 tumores Ta. Al tener en cuenta los grados de los tumores exofíticos superficiales (descartados Tis e invasivos de la muscular), se evidenció que en 61% de los tumores grado I el BTA fue normal, en 36.4% de los G2 y en ninguno de los G3 (Tabla II).

Se llevó a cabo el análisis de regresión logística Wald, incluidos BTA-TRAK, sedimento y citología urinaria, para conocer las variables independientes útiles para la detección de tumor durante el seguimiento de carcinoma vesical superficial en nuestra serie. El modelo seleccionó como variables independientes la citología, con *odds ratio* (OR) = 18.5 (8.9-38.5), y el sedimento, con OR = 11.8 (5.9-23.5), quedó fuera de la ecuación el BTA- TRAK.

Los criterios de un marcador tumoral ideal incluyen sensibilidad y especificidad perfectas, la predicción de la historia natural o la evolución después del tratamiento, la detección de las recurrencias y la facilidad técnica.<sup>2</sup> La baja sensibilidad de la citología, fundamentalmente en los grados histológicos bajos del tumor, no permite su empleo como marcador, a pesar de que su especificidad es alta (90%-95%).<sup>3</sup> En una reciente revisión se estimó que la media de sensibilidad de la citología urinaria en los estudios más representativos se sitúa en 21% para los grados I, 53% para los grados II y 78% para los grados III,<sup>4</sup> datos que se asemejan a los encontrados en nuestro estudio (19%, 50% y

72.2%, respectivamente); la sensibilidad global de la citología en nuestra experiencia fue de 41.1%, con especificidad de 97.3%. Diversos eventos que afectan la vía urinaria (litiasis, sondajes, instilaciones vesicales) producen una alteración en la citología urinaria, que resulta falsamente positiva y obligan a un seguimiento estrecho de estos pacientes.<sup>5</sup> Entre estos factores destacan en nuestra experiencia las instilaciones vesicales con BCG, puesto que encontramos dichos cambios hasta después de 6 meses de su finalización.

Los valores de sensibilidad y especificidad del sedimento urinario, cuando estudiamos la presencia de microhematuria aislada (> 4 hematíes/campo), fueron muy similares a los de las citologías. Aunque en tumores de bajo grado y escaso tamaño la sensibilidad es baja, el valor predictivo del sedimento urinario en el seguimiento del tumor vesical superficial es superior al que tiene esta prueba en la realización de un rastreo masivo.<sup>6</sup> Por ello se recomienda asociar el sedimento a la citología y la historia clínica en el seguimiento del tumor superficial.<sup>6,7</sup> El seguimiento tradicional del carcinoma vesical superficial se apoya, por tanto, en la realización periódica de una historia clínica, citologías, sedimento urinario y, por supuesto, en la cistoscopia, que permite diagnosticar los tumores pequeños de bajo grado no detectados con las pruebas anteriores. La adición de una ecografía vesical transabdominal logra reducir el número de cistoscopias<sup>6,8</sup> en algunos pacientes, sin embargo, no detecta el Tis ni tumores menores de 5 mm, y dificulta el diagnóstico de los que se encuentran en la cúpula, pared anterior, cuello y uretra prostática,<sup>9</sup> sobre todo si existe trabeculación vesical importante.

En los últimos años se buscaron marcadores urinarios que mejoren el seguimiento de los pacientes con carcinoma vesical superficial. Se intenta, por un lado, mejorar la fiabilidad de las citologías urinarias al introducir técnicas de estudio con inmunofluorescencia (Inmunocy) o hibridación *in situ* (FISH),<sup>4</sup> que están pendientes de evaluación. Por otro lado, se están investigando biomarcadores a partir del análisis de proteínas tumorales, entre los que destacan BTA (*bladder tumor antigen*), pruebas de proteína de matriz nuclear urinaria (NMP-22), de la telomerasa, de productos de degradación del fibrinógeno (PDF), DD23 y del ácido hialurónico-hialuronidasa.<sup>10</sup> El test de BTA original media un complejo de membrana basal degradado que se encontró en pacientes con cáncer de vejiga, y que no fue bien definido inicialmente. Se practicaba un test de aglutinación en látex empleando IgG humana, que requería experiencia mínima y podía realizarse inmediatamente después de la emisión de orina, por lo que alcanzó popularidad rápidamente. La sensibilidad fue significativamente mejor que la de la citología, salvo para el Tis, con una especificidad similar.<sup>11-13</sup> El test de BTA-Stat intentó optimizar el BTA original mediante un procedimiento de inmunocromatografía en un solo paso que se lee a los 5 minutos de la emisión de orina, mostrando una línea visible en la zona del test cuando el BTA se encuentra en la orina. Su sensibilidad es superior a la de la citología urinaria, con un valor global de 58%, si bien disminuye de forma importante en los grados tumorales bajos (35%), lo cual dificulta que pueda sustituir la cistoscopia. La especificidad es alta, pero se demostró que disminuía en pacientes con hiperplasia benigna de próstata (88%), litiasis (50%), condiciones inflamatorias (76%) y manipulaciones del tracto urinario inferior (33%).<sup>10</sup>

El BTA-TRAK (TRAK; *Bard Diagnostic Sciences*) es un inmunoensayo que proporciona un valor cuantitativo del BTA urinario mediante un formato sándwich que emplea 2 anticuerpos monoclonales diferentes. Diversos estudios con curvas ROC en pacientes sanos y con tumor vesical permitieron establecer un valor de corte en 14 U/ml, considerándose normal un rango de BTA-TRAK urinario de 0-14 U/ml.<sup>14,15</sup> Con este valor de corte se demostró una sensibilidad más alta que con BTA-Stat para los grados bajos de carcinoma vesical superficial.<sup>15</sup> Se trata de una prueba reproducible y barata, que puede realizarse fácilmente pues no precisa preparación de la orina previa a su procesamiento ni una metodología compleja. Dada nuestra experiencia anterior con esta prueba,<sup>16</sup> decidimos incluirla en el protocolo de seguimiento de nuestros pacientes con carcinoma superficial de vejiga para analizar su fiabilidad en una serie propia.

Se encontró sensibilidad de 62%, menor a la encontrada en nuestro estudio preliminar (72.7%) y a la de otros estudios publicados hasta el momento, que se sitúa en valores de 68% a

**Tabla 1.** Valor medio de BTA-TRAK según los estadios tumorales, señalando los casos en los que BTA-TRAK fue anormal (>14 ng/ml) para cada estadio.

Estadio	n	Media U/ml	Rango U/ml	BTA>14 U/ml n (%)
Ta (G1-2)	39	158	0.4 - 87.1	15 (38.5%)
T1 (G1-2)	24	411.2	3.1 - 3 219	15 (62.5%)
T1G3	5	414.24	28.1 - 1 665	5 (100%)
Tis	5	115	12 - 498	4 (80%)
Invasivos	20	738.7	3.7 - 4720	18 (90%)

**Tabla 2.** Número de casos y porcentaje de pacientes con valor de BTA-TRAK anormal (>14 ng/ml) según el grado tumoral.

Grados (tumores superficiales exofíticos)	n	BTA >14 U/ml n (%)
G1	41	16 (39)
G2	22	14 (63.6)
G3/Tis	10	8 (90)

77.5%.<sup>14-17</sup> Existieron diferencias significativas en el valor medio de BTA-TRAK urinario entre los pacientes con tumor y los que no lo tenían. Igualmente, se encontraron diferencias en la media de BTA-TRAK entre los pacientes con tumores sólidos, en los que fue mayor, y aquellos con un patrón papilar.

También fue significativamente mayor cuando había tumores de más de 3 cm, así como cuando aparecieron 3 o más tumores. El valor medio de BTA-TRAK aumentó significativamente con el estadio tumoral, así como con el grado. Sin embargo, no pudimos obtener conclusiones definitivas, debido a la importante variación y al solapamiento que hubo en todos los grupos entre valores normales y patológicos. Así, en un 50% de casos con 3 o más tumores se encontró un valor de BTA-TRAK normal, en el 65% de tumores Ta, en el 37% de tumores T1, e incluso en el 10% de tumores invasivos de la capa muscular de la vejiga.

La sensibilidad del BTA fue de 90% en los tumores de alto riesgo (T1G3-Tis) y en los invasivos de la muscular, pero para los de grado I fue de 39%, inferior a la publicada en otros estudios (54%-62%),<sup>14,15,17</sup> lo cual puede explicar la menor sensibilidad global encontrada en nuestra serie, en la que predominaron los tumores de bajo grado. No obstante, los datos de sensibilidad fueron mejores que los que obtuvimos para las citologías urinarias para cada grado tumoral, salvo para el Tis. El BTA-TRAK permitió detectar 2 tumores del tracto urinario superior, en los que las citologías fueron negativas, si bien presentaron microhematuria.

La especificidad global encontrada en nuestra serie fue de 68.4%. En pacientes sin patología urinaria se publicó una especificidad del 97%, pero desciende cuando se asocian alteraciones benignas del tracto urinario (litiasis, infecciones urinarias, HPB,) hasta 50.5%-62.5%, según las series.<sup>14,15,17</sup> En nuestra experiencia un factor que produjo aumento del BTA-TRAK frecuentemen-

te y con valores altos, ocasionalmente, fueron las instilaciones con BCG, encontramos incrementos hasta 1 año después de la finalización de los lavados. Las instilaciones con mitomicina C produjeron incrementos menos importantes y menos duraderos, sin embargo, las infecciones agudas, manipulaciones uretrales, litiasis urinaria e incluso la braquiterapia prostática por carcinoma de la glándula, elevaron mucho el BTA-TRAK.

Recientemente, se publicó que el BTA-TRAK podría emplearse en la monitorización precoz de las recidivas del carcinoma superficial.<sup>18</sup> Sin embargo observamos que más de la mitad de las elevaciones del BTA-TRAK encontradas, sin causa tumoral ni benigna aparente, se normalizaban en los meses siguientes. No encontramos que tales elevaciones supusieran un diagnóstico precoz de una recidiva todavía indetectable.

Cuando realizamos un análisis de regresión logística comprobamos cierta ventaja en el diagnóstico de tumor vesical cuando se asociaba BTA-TRAK con citología (citología + BTA-TRAK) o con el sedimento (sedimento + BTA-TRAK), pero que no fue así cuando se combinaron la citología y el sedimento (citología + sedimento + BTA-TRAK), puesto que los datos que aportó el BTA-TRAK ya estaban recogidos en la combinación de citologías y sedimento.

Recepción: 27/3/2003 - Aprobación: 2/5/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
dirección de correspondencia, bibliografía,  
resumen, abstract, full text.

## La heterogeneidad térmica es un marcador para la detección de lesiones malignas sólidas *in vivo*

Facultad de Medicina, Universidad de Atenas, Atenas, Grecia



Dr. Christodoulos Stefanadis, Columnista experto de SIIC  
Profesor de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Atenas, Grecia.

*Cuanto mayor es la diferencia de temperatura entre la lesión sospechosa y el tejido normal circundante, mayor es la probabilidad de que la lesión sea maligna.*

Hay un cúmulo de evidencias que sugiere que el aumento del flujo sanguíneo,<sup>1</sup> la angiogénesis<sup>2,3</sup> y la inflamación se asocian frecuentemente con la transformación maligna de los tumores sólidos, aunque su relación exacta sigue siendo poco clara. Se denomina angiogénesis la formación de nuevos capilares a partir del lecho vascular existente. En condiciones normales, este proceso estrechamente regulado ocurre sólo durante el desarrollo embrionario, el ciclo reproductivo femenino y la curación de heridas. En cambio, la angiogénesis se torna persistente en procesos patológicos como el crecimiento maligno, la aterosclerosis<sup>4,5</sup> y la retinopatía diabética, a causa del desequilibrio en la interrelación de señales regulatorias positivas y negativas que controlan el proceso.<sup>6,7</sup> Actualmente se cree que la interacción secuencial

de las células neoplásicas con esta hipervascularización de la submucosa es uno de los pasos más significativos en la metástasis.<sup>8-10</sup> Por otra parte, varios investigadores han evaluado la angiogénesis como predictor independiente de la supervivencia en pacientes con carcinoma invasivo de la vejiga.<sup>8,9,11</sup> La hipertermia regional de un tumor maligno parece reflejar este proceso y varios expertos han utilizado ecografía<sup>12</sup> u otros métodos<sup>13-18</sup> que demuestran el aumento de flujo sanguíneo dentro del tumor maligno. Se han hecho intentos de revelar cáncer de vejiga oculto *in vivo* mediante la detección de fluorescencia del naranja de acridina, hematoporfirina y tetraciclina.<sup>16,17</sup> Desafortunadamente, la poca calidad de los resultados obtenidos fue la principal razón para el abandono de esas técnicas. En cambio, nunca se intentó la medición directa de la temperatura local de los tumores en el cuerpo humano *in vivo* con fines diagnósticos. El objetivo del presente estudio fue investigar la existencia de diferencias térmicas entre los tumores malignos y las lesiones inflamatorias benignas de la vejiga, el tracto gastrointestinal superior y el pulmón y determinar si tales diferencias se correlacionan con la cuanti-



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel.  
El artículo amplio se publica en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)



ficación de la angiogénesis tumoral.

Pacientes. Para evaluar la utilidad diagnóstica de la técnica de medición térmica, ésta fue aplicada a:

- 20 individuos con hematuria<sup>19</sup>;
- 54 personas sometidas a examen endoscópico por presentar síntomas del tracto gastrointestinal superior<sup>20</sup>;
- 20 individuos sometidos a broncoscopia para evaluar una lesión pulmonar sospechosa detectada por otros métodos (radiografía, tomografía computada).

En el caso de la vejiga, es muy común la inserción de agua durante la resección transuretral del tumor. Este lavado del tracto urinario puede influir sobre los resultados de la termografía, por lo que tratamos de eliminar el lavado del tracto urinario y de mantener una temperatura constante del agua. Además, esperamos 2 minutos antes de las mediciones térmicas, de manera de estabilizar la temperatura del agua dentro del tracto urinario. Se obtuvieron en cada paciente biopsias y excisiones de rutina.

Todos los participantes habían sido informados acerca del propósito del estudio, la metodología usada y el procedimiento; además firmaron un consentimiento escrito, conforme los principios bioéticos en investigación médica y la declaración de Helsinki (revisada en 1983). En todos los casos el procedimiento fue breve y sin complicaciones.

**Catéter de termografía.** Para medir la temperatura local de los tumores vesicales se usó una nueva técnica con catéter desarrollada en nuestro instituto.

Basándonos en la experiencia previa con un catéter termográfico especial para la detección *in vivo* de heterogeneidad térmica en las arterias coronarias ateroscleróticas humanas,<sup>21,22</sup> diseñamos un catéter modificado compatible con el citoscopio, con las características descritas previamente.<sup>19</sup> En el caso de la temperatura local del epitelio gástrico, se diseñó un catéter modificado compatible con el gastroscopio. El catéter de poliuretano tiene un diámetro 3F y porta la misma sonda unida a su parte distal.<sup>20</sup> Por último, en el caso del epitelio bronquial diseñamos un catéter termográfico direccionable compatible con el broncoscopio. El catéter de poliuretano tiene un diámetro 4F con la sonda térmica unida a su parte distal. La punta distal del catéter (10 cm de longitud) es flexible y puede ser curvada en un ángulo de hasta 90°. La configuración de esta porción del catéter puede ser cambiada por manipulación externa del brazo de dirección unido al extremo proximal del mango.

**Procedimiento.** El catéter termográfico fue insertado a través del orificio de biopsia del endoscopio. En el caso del epitelio urinario y bronquial, la parte distal del catéter con la sonda fue guiada mediante manipulación externa del mecanismo de direccionamiento, lo cual permitió ponerla en contacto con la lesión de interés. La sonda térmica se puso en contacto con 2 puntos en el centro del tumor, donde el tejido está más vascularizado. En el caso de los tumores papilares la sonda se puso en contacto con la porción exofítica. Cada parte de la lesión contactada con la sonda fue extraída para evaluación por biopsia. La temperatura del tumor fue calculada como el promedio de 2 mediciones. La sonda fue puesta en contacto con 2 sitios de la mucosa normal (según el examen endoscópico) en un área ubicada entre 3 y 5 cm por fuera de la circunferencia del tumor y fuera de los límites de toda área sospechosa. Aunque el examen endoscópico revelara tejido vesical normal, tomamos especímenes para biopsia del área contactada por la sonda para excluir la existencia de carcinoma *in situ* o lesión inflamatoria. Se calculó el valor promedio de temperatura medida en 2 sitios del epitelio normal.

**Histopatología.** En la histopatología los tumores malignos fueron clasificados según los criterios de la Organización Mundial de la Salud.<sup>23</sup> La densidad de los microvasos (capilares y pequeñas venas) fue evaluada en áreas con morfología de tumor sólido lejos de todo artefacto diatérmico. No fue posible la medición precisa de la vascularidad de los tumores papilares dado que cada estructura papilar contiene su propio núcleo fibrovascular. El recuento de vasos se realizó en las 3 áreas de máxima neovascularización, donde se observaba el mayor número de microvasos discretos teñidos. Estas regiones fueron identificadas por microscopía a bajo aumento (2x10 o 4x10). Luego se realizó el recuento

de vasos en esas áreas con un objetivo 20X y un ocular 10X, cubriendo un área de 0.74 mm<sup>2</sup>, y se calcularon los promedios. Habitualmente los vasos sanguíneos tienen distribución heterogénea dentro de un tumor en particular. En nuestro estudio contamos la densidad de microvasos de muestras de tumores y lesiones, con lo cual pudimos no haber apreciado la expansión real de la neovascularización.

**Análisis estadístico.** En todos los casos los cálculos estadísticos se basaron en métodos no paramétricos (prueba de Wilcoxon y criterios de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis) y en análisis de regresión logística exacta debido al escaso número de muestras. Se realizó análisis univariado y tablas de contingencia para evaluar cualquier dependencia entre los tumores malignos y otras variables categóricas. Los valores de p fueron calculados con la prueba exacta de Fisher, ya que las frecuencias celulares eran muy pequeñas como para que la prueba del  $\chi^2$  fuera precisa. Se construyó un modelo de regresión logística con análisis escalonado para valorar el efecto de los cofactores en la posibilidad de diagnosticar un tumor maligno y para calcular los correspondientes *odds ratio* (OR). Mediante los desvíos residuales se evaluó la bondad del ajuste al modelo. Por último, se realizó un análisis de valores de corte para determinar cambios significativos de temperatura ( $\Delta T$ ). Los valores de los factores continuos se presentan como intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y las variables categóricas como frecuencias relativas. Todos los valores de p informados son exactos, calculados a 2 ramas y comparados con un nivel de significación del 5%.

En el caso de las lesiones vesicales se estudiaron 16 varones y 4 mujeres con una edad promedio de 72.5 años (IC 95%, 68.5-76.4). De acuerdo con la histología de la biopsia, 8 de los pacientes (40%) tenían tumores benignos y 12 (60%) tenían tumores malignos. Cuatro de los tumores malignos (33%) eran grado I, 5 (42%) eran grado II y 3 (25%) eran grado III. Se hallaron diferencias significativas entre los valores medios del nivel de angiogénesis. Específicamente, los pacientes con tumores benignos tuvieron un valor medio de 40.25 (IC 95%, 37.8-42.7) y los pacientes con tumores malignos tuvieron un valor medio de 53.3 (IC 95%, 43.8-63.8). Esta diferencia fue significativa ( $p = 0.0261$ ). La relación entre el nivel de angiogénesis y el grado tumoral tuvo una significación marginal ( $p = 0.07$ ). Se calcularon 2 temperaturas en el tejido tumoral y el tejido proximal normal. La temperatura del tejido urinario normal fue calculada como la media de 2 mediciones, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas ( $p = 0.780$ ). La temperatura en el tejido tumoral vesical también fue calculada como la media de 2 mediciones a pesar de no haber diferencia significativa entre ambas ( $p = 0.730$ ). Todos los pacientes presentaban mayor temperatura en el tejido tumoral que en el tejido normal. Nuestro análisis demostró una diferencia estadísticamente significativa para el  $\Delta T$  entre los pacientes con tumores malignos y aquellos con tumores benignos (Tabla 1).

**Tabla 1.** Estadística descriptiva para el  $\Delta T$  y grado de angiogénesis, estratificados por malignidad.

Diferencias de temperatura ( $\Delta T$ )	Pacientes con tumor benigno	p*
Media	0.40	0.0022
Error estándar	0.014	
Intervalo conf. 95%	0.37 a 0.44	
Angiogénesis		
Media	40.25	0.0261
Error estándar	1.03	
Intervalo conf. 95%	37.81 a 42.68	

\* Sobre la base del criterio de Mann - Whitney

Además, hallamos que no existe relación entre  $\Delta T$  y la penetración del corion o la capa muscular ( $p = 0.71$  y  $p = 0.54$ , respectivamente). Más aun, encontramos una correlación positiva moderada entre el grado de angiogénesis y  $\Delta T$  ( $r = 0.50$ ,  $p = 0.02$ ), lo cual indica que un mayor grado de angiogénesis se corresponde con una mayor diferencia de  $\Delta T$  entre las 2 localizaciones (Tabla 2).

**Tabla 2.** Estadística descriptiva para el  $\Delta T$  entre diferentes niveles de grado tumoral.

$\Delta T$	Benigno	Grado I	Grado II	Grado III	P*
Media	0.48	0.82	1.68	1.59	0.029
Error estándar	0.06	0.26	0.21	0.38	
Intervalo conf. 95%	0.32 to 0.62	-0.02 to 1.65	1.08 to 2.27	-0.05 to 3.24	

\* En base al criterio de Kruskal-Wallis.

**Tabla 3.** Diferencias de temperatura y niveles de angiogénesis (media  $\pm$  desvío estándar) según el tipo de lesión.

Tipo de lesión	Casos	Diferencias de temperatura ( $\Delta T$ ) ( $^{\circ}\text{C}$ )	Angiogénesis (recuento de microvasos)
Hiperplasia	8	0.75 $\pm$ 0.39	44.2 $\pm$ 37.4
Gastritis	19	1.19 $\pm$ 0.21	78.2 $\pm$ 24.4
Úlcera	9	1.44 $\pm$ 0.29	82.8 $\pm$ 28.5
Displasia	7	1.60 $\pm$ 0.48	83.0 $\pm$ 18.6
Adenocarcinoma	11	2.20 $\pm$ 0.55	83.1 $\pm$ 51.0

Los resultados del modelo logístico indican que valores de  $\Delta T$  mayores a  $1^{\circ}\text{C}$  pueden estimar con gran precisión un tumor maligno. Específicamente, un aumento de  $1^{\circ}\text{C}$  en  $\Delta T$  triplica el riesgo de que un paciente tenga un tumor maligno (OR = 2.91; IC 95%, 1.97-7.78;  $p < 0.001$ ). No se halló una interacción significativa entre el efecto principal, es decir el  $\Delta T$ , y el grado de tumor o la angiogénesis ( $p = 0.79$  y  $p = 0.87$ , respectivamente). Finalmente, el análisis de valores de corte demostró que las diferencias de temperatura superiores a  $0.7^{\circ}\text{C}$  pueden discriminar un tumor maligno con gran precisión. La sensibilidad para ese punto de corte fue del 83% y su especificidad del 75%. También fueron elevados los valores predictivos positivo (83%) y negativo (75%). Este resultado refuerza la capacidad diagnóstica del procedimiento propuesto. El área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*) fue igual a 0.92 y muy significativa comparada con la prueba de Wilcoxon ( $p < 0.001$ ), lo cual refuerza el objetivo principal del estudio, es decir el examen del papel del  $\Delta T$  en el diagnóstico de tumor maligno.

En las lesiones gástricas, el estudio incluyó 35 varones (56  $\pm$  10 años) y 19 mujeres (68  $\pm$  7 años). Los estudios de histopatología indicaron que 8 participantes tenían hiperplasia; 19, gastritis leve a moderada (13, gastritis activa crónica moderada a grave; 3, gastritis leve con áreas atróficas espontáneas, y 3, gastritis grave con metaplasia intestinal); 9, úlcera; 7, displasia; y 11, adenocarcinoma (6, invasivo difuso; y 5, diferenciación mediana a alta según la clasificación de Lauren). Se hallaron diferencias significativas de temperatura entre el tejido normal y la lesión en el caso de gastritis ( $p = 0.045$ ), úlceras ( $p = 0.035$ ), displasia ( $p = 0.014$ ) y cáncer ( $p = 0.005$ ). El pico observado no fue significativo en el caso de las lesiones hiperplásicas ( $p = 0.134$ ). El análisis demostró incrementos progresivos de  $\Delta T$  entre grupos de lesiones gástricas ( $p < 0.001$ ). Los valores de  $\Delta T$  se relacionaron significativamente con el nivel de angiogénesis ( $r = +0.32$ ,  $p = 0.020$ ). Además, el nivel de angiogénesis exhibió una asociación débil con los grupos de lesiones gástricas (prueba de  $\chi^2 = 7.14$ ;  $p = 0.128$ ). Sobre la base de los hallazgos previos se ajustó un modelo de regresión logística para mostrar que, luego de ajustar por el nivel de angiogénesis, la diferencia de temperatura era un marcador significativo para discriminar lesiones malignas y benignas [ln(OR) = 4.096; IC 95%, 2.94-6.43;  $p < 0.001$ ]. El análisis de valor de corte demostró que las diferencias de temperatura superiores a  $1.7^{\circ}\text{C}$  constituyen un punto crucial que discrimina con precisión una lesión displásica de una lesión benigna. En particular, 13 de los 18 pacientes con tumores malignos tuvieron  $\Delta T$  superiores a  $1.7^{\circ}\text{C}$  (es decir una sensibilidad del 72%) y 34 de los 36 pacientes con tumores benignos, gastritis o úlceras tuvieron  $\Delta T$  menor a  $1.7^{\circ}\text{C}$  (es decir una especificidad del 94%, con un área bajo la curva ROC de 0.846,  $p < 0.001$ ) (Tabla 3).

El estudio sobre lesiones pulmonares incluyó 12 pacientes con inflamación crónica y 10 con tumores malignos infiltrados (6 de ellos con cáncer de pulmón a células no pequeñas). Ninguno de estos enfermos se hallaba bajo tratamiento con drogas quimioterapéuticas o inmunosupresoras y todos tuvieron temperatura corporal normal durante la broncoscopia. Los  $\Delta T$  medios fueron

$0.71 \pm 0.65^{\circ}\text{C}$  en los pacientes con inflamación crónica y  $1.23 \pm 0.45^{\circ}\text{C}$  en los pacientes con tumores malignos ( $p < 0.01$ ). Finalmente, el análisis de valores de corte demostró que  $\Delta T$  mayores a  $1.05^{\circ}\text{C}$  constituyen un punto óptimo para discriminar con precisión lesiones malignas de benignas (sensibilidad 64%; especificidad 91%; área bajo la curva ROC = 0.851;  $p < 0.001$ ).

En nuestro instituto, en concordancia con el desarrollo de otros catéteres cardíacos y vasculares, desarrollamos una técnica basada en catéteres para la medición de temperatura de los tumores vesicales sólidos *in vivo*. Se halló que la diferencia térmica entre el área tumoral y la pared proximal normal es mayor en los tumores malignos que en los benignos o en las lesiones hiperplásicas, y que el aumento de esta diferencia de temperatura se asocia significativamente con la malignidad. En particular, la diferencia de  $1^{\circ}\text{C}$  entre el tejido normal y la lesión sospechosa triplica el riesgo de que un paciente tenga un tumor maligno en la vejiga, cuadruplica el riesgo de tener una lesión gástrica maligna y sextuplica el riesgo de malignidad de las lesiones pulmonares.

Los estudios previos *in vivo*, realizados en los años '80, trataron de demostrar lesiones cancerosas y precancerosas planas en la vejiga mediante la inyección intravenosa de fluoresceína para revelar la neoangiogénesis submucosa.<sup>24,25</sup> Desafortunadamente, los resultados fueron desalentadores. En nuestros estudios, la cuantificación de la microvascularidad mediante el recuento por campos reveló que la neoangiogénesis puede ser un marcador de lesión neoplásica, aunque también existe un nivel importante de actividad angiogénica en las lesiones benignas.<sup>6</sup> Esta conclusión se desprende de los estudios de otros investigadores, en los que no se hallaron diferencias significativas en la densidad microvascular entre lesiones preneoplásicas y neoplásicas de baja malignidad.<sup>26</sup> Aunque muchos investigadores han publicado también hallazgos termográficos en el diagnóstico del cáncer,<sup>13,14</sup> nunca se había intentado la medición directa *in vivo* con fines diagnósticos de la temperatura local de tumores del árbol bronquial. Más aun, en algunos casos las lesiones displásicas o preneoplásicas de la submucosa siguen siendo difíciles de diagnosticar mediante examen endoscópico en la práctica clínica. La heterogeneidad térmica que hemos detectado se incrementa progresivamente de las lesiones benignas a la malignidad, lo cual indica el involucramiento del aumento de temperatura. Esto sugiere que en estas patologías coexisten procesos fisiopatológicos comunes. La elevada especificidad de la técnica refleja su capacidad para distinguir una lesión bronquial maligna durante la broncoscopia convencional. El uso de un catéter termográfico direccionable confiere la capacidad de medir la temperatura de lesiones que son difíciles de detectar durante la endoscopia convencional.

En conclusión, la técnica *in vivo* sugerida podría ser útil para identificar lesiones precancerosas y para evaluar el pronóstico de los tumores vesicales malignos mediante la detección de heterogeneidad térmica en un área sospechosa proclive a la transformación neoplásica, antes de que la lesión pueda ser detectable por citoscopia convencional.

Recepción: 26/9/2003 - Aprobación: 11/11/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003



## Diferenças de gênero na saúde...



Lys Esther Rocha, Columnista Experta de SIIC  
Institución: Instituto Oscar Freire - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

O objetivo deste estudo foi avaliar as repercussões das condições de trabalho sobre a saúde de mulheres e homens analistas de sistemas. O estudo teve uma abordagem multidisciplinar, envolvendo ergonomia, epidemiologia, medicina do trabalho e psicologia. Foram investigados 553 analistas de sistemas, em atividade, de dois centros de processamento de dados da região metropolitana de São Paulo. Os homens eram mais velhos, e com maior proporção de casados e com filhos em relação às mulheres. As mulheres referiram maior número de horas dedicadas às tarefas domésticas. Observou-se o predomínio dos homens nas funções de chefia. Fatores de incômodo com frequência semelhantes entre homens e mulheres foram: prazos curtos, uso constante da mente e alto grau de responsabilidade. Fatores de incômodo que predominaram em mulheres foram: postura desconfortável, maior número de horas no computador e presença de equipamentos obsoletos. As mulheres relataram maior frequência de sintomas visuais, musculares e relacionados ao estresse. Este estudo contribuiu para que empresários e trabalhadores elaborassem recomendações visando a melhoria dos equipamentos, ambiente, postos, organização e fatores psicossociais do trabalho dos analistas de sistemas. As recomendações não incluíram itens específico em relação ao gênero, fato este comum nas normas de segurança e saúde no trabalho.



Artículo completo: [www.sicisalud.com/dato/dat032/03812030.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat032/03812030.htm)  
Extensión aproximada: 8.33 páginas

## Hepatitis B en niños italianos...



Raffaella Giacchino, Columnista Experta de SIIC  
Institución: G. Gaslini Children's Hospital, Génova, Italia

Hasta 1990, la hepatitis B en Italia fue un problema importante. A partir de entonces la epidemiología de la enfermedad se modificó sustancialmente gracias a la introducción de la vacunación obligatoria en niños. Con la finalidad de evaluar la importancia actual de la infección por el virus B de hepatitis (HBV) en Italia, estudiamos 359 niños con serología (HBsAg) positiva evaluados entre 1991 y 1998 en 16 centros de Italia. La cohorte comprendía 185 infantes oriundos de Italia y 174 que provenían de distintos países en los que la enfermedad es endémica. Los pacientes extranjeros, 39 inmigrantes y 135 niños adoptados, venían de Europa del Este (60.9%), Asia (16.7%), África (14.9%) y América Central y Sudamérica (5.7%). En niños adoptados el diagnóstico, por lo general, se realizó durante el período de permanencia en hogares de guarda, mientras que en los inmigrantes habitualmente se efectuó durante las internaciones ocasionales por patologías simultáneas. El nivel de transaminasas estuvo moderadamente elevado en pacientes italianos (134 U/l en promedio) y extranjeros (168 U/l aproximadamente). En forma global, el 77% de los niños nacidos en Italia y el 88% de los extranjeros tuvo antígeno e positivo. La concentración alta de transaminasas en combinación con la positividad HBeAg fue más frecuente en pacientes adoptados en comparación con niños italianos e inmigrantes. El seguimiento de 317 enfermos mostró que la seroconversión HBeAg a antiHBe fue más frecuente en los que presentaban elevación de los niveles de ALT, aun cuando la incidencia fue similar en todos los grupos evaluados. Los niños adoptados presentaron seroconversión de antígeno e positivo a antiantígeno e a edad más temprana, y en el 5% de ellos el cambio se asoció con desaparición del HBsAg en sangre. En conclusión, nuestro estudio confirma que la infección por HBV dejó de ser frecuente en los niños nacidos en Italia, en donde desde 1991 se aplica la vacunación obligatoria. En cambio, la enfermedad se detecta con alguna frecuencia en niños adoptados o inmigrantes que vienen de áreas con endemia elevada. Por este motivo, debe vigilarse rigurosamente la posible diseminación del virus a partir de estas fuentes y se recomienda con énfasis la inmunización de las personas no inmunes.



Artículo completo: [www.sicisalud.com/dato/dat032/03728000.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat032/03728000.htm)  
Extensión aproximada: 7.06 páginas

## Valoración estadística del test...



Jesús Pastor Gómez, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Hospital Universitario La Princesa. Instituto Madrileño de la Salud, Madrid, España

**Introducción:** Se han estudiado las propiedades estadísticas del test de estimulación nerviosa repetitiva junto con dos nuevas variables. **Objetivo:** Determinar qué medida presenta mejores propiedades estadísticas y comprobar si las nuevas variables estudiadas (tendencias de las series de potenciales) pueden ser útiles. **Material y métodos:** Se han estudiado las propiedades de las medidas de voltaje  $[V/V(V)]$ , área  $[V/V(a)]$  y las pendientes de las rectas de regresión del área  $[m(a)]$  y voltaje  $[m(V)]$  para series de potenciales a 3, 10, 15 y 20 Hz, en 30 voluntarios sanos. **Resultados:** 1) La muestra se ajusta bien a una población normal. 2) Las variables que miden tendencias pueden ajustarse bien a rectas de regresión. 3) No se han encontrado diferencias en cuanto a sexo ni edad. 4) Las variables más estables son las que miden tendencias, en especial  $m(a)$ . 5) La

variable con características más próximas a la normalidad es  $m(V)$ . 6) Todas las variables tienen un comportamiento lineal en función de la frecuencia. **Conclusiones:** 1) La transmisión neuromuscular es extraordinariamente estable. 2) La variable  $V/V(V)$  presenta las peores propiedades estadísticas, con gran variabilidad. 3) Las medidas  $m(a)$  y  $m(V)$  presentan propiedades estadísticas óptimas, y podrían ser de gran utilidad clínica.



Artículo completo: [www.sicisalud.com/dato/dat032/03807006.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat032/03807006.htm)  
Extensión aproximada: 17.2 páginas

## Utilidad de la gestión por procesos en...



José María Negro Álvarez, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Hospital Universitario «Virgen de la Arrixaca». Sección de Alergología, El Palmar, Murcia, España

El objetivo de la asistencia sanitaria en alergología es proveer a los pacientes alérgicos aquellos servicios que mejor preserven o restauren su estado de salud. Una de las características de la práctica clínica es su enorme variabilidad en las pautas de actuación. La gestión de procesos sirve para mejorar la eficiencia, y su metodología permite analizar de forma sistemática la secuencia de actividades que los constituyen y los profesionales que intervienen, intentando evitar la variabilidad de los procesos. Para disminuir la variabilidad de la práctica clínica entre los profesionales es necesario que la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAI) establezca no solamente Guías de Práctica Clínica (GPC) en patología alergológica (según los principios de la Medicina Basada en la Evidencia aplicados a la Alergología) dirigidas a los especialistas, sino también otras guías, específicas para los médicos de Atención Primaria (AP). Además es preciso contemplar al menos otros dos factores: por un lado, la formación continuada; y por otro, recoger los resultados mediante los indicadores, contrastarlos con los objetivos fijados y analizar las desviaciones, lo que nos permitirá identificar y priorizar las oportunidades de mejora y, por tanto, poner en marcha los mecanismos correctores.



Artículo completo: [www.sicisalud.com/dato/dat032/03731004.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat032/03731004.htm)  
Extensión aproximada: 4.05 páginas

## Resección de tejido humano colónico...



Arthur C. Ouwehand, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Functional Foods Forum, University of Turku, Turku, Finlandia

La adhesividad a la mucosa intestinal es uno de los criterios de selección habituales para las bacterias probióticas. Los modelos comúnmente utilizados para evaluarla *in vitro*, como los cultivos tisulares de células y mucus intestinal, toman en cuenta solamente una parte del intestino. Aquí describimos el uso de material humano resecado como una alternativa para estudiar *in vitro* la adhesividad de estas bacterias al tejido enterocolónico. Se estudió la adhesividad para piezas de tejido humanas de diferentes partes del colon y para distintas enfermedades intestinales. Además, se evaluó el efecto de un esquema alimentario basado en avena líquida sobre la adhesividad de las bifidobacterias. Se vio que dos de las muestras exploradas exhiben sitios específicos para la unión mientras que otras dos tienen sitios específicos de la enfermedad. El esquema alimentario aumentaba en más del doble la unión de dos de las bifidobacterias y no afectaba la capacidad para adherirse de las otras. Los resultados muestran que el tejido intestinal humano provee un nuevo modelo para la evaluación de los probióticos y permite la investigación de la adhesividad específica, tanto del sitio como de la enfermedad. Esto puede hacer factible la selección de los probióticos observando el funcionamiento sobre sitios específicos o sobre lesiones existentes en el intestino.



Artículo completo: [www.sicisalud.com/dato/dat034/03n12014.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat034/03n12014.htm)  
Extensión aproximada: 10.54 páginas

## Síndromes miasténicos congénitos...



Mari Asún Martín Santidrián, Columnista Experta de SIIC  
Institución: Hospital General Yagüe, Burgos, España

**Introducción.** Los síndromes miasténicos congénitos (SMC) son los defectos de la transmisión neuromuscular más frecuentes en la infancia. Causan hipotonía, debilidad e insuficiencia respiratoria que puede conllevar graves consecuencias. Su filiación exacta requiere sofisticadas técnicas, que no se encuentran al alcance de la mayoría de los hospitales. **Objetivo.** Aportar evidencias sobre el hecho de que la clínica y la estimulación repetitiva dan soporte y orientan el diagnóstico adecuado, en ausencia de técnicas invasivas. **Métodos.** Selección de todos los pacientes con diagnóstico de síndrome miasténico congénito. La muestra está formada por cuatro niñas: dos defectos de resíntesis y movilización de la acetilcolina (miastenia familiar infantil), un defecto de la enzima acetilcolinesterasa y un déficit de receptor. Se describen en detalle las características clínicas y electromiográficas de cada grupo, así como las peculiaridades de las pacientes. **Conclusiones.** El fenotipo clínico y la estimulación repetitiva permiten reconocer

los síndromes miasténicos más frecuentes para evitar la realización de técnicas agresivas, anticiparse a las exacerbaciones respiratorias, causa potencial de muerte, evitar la iatrogenia terapéutica y aportar consejo genético.



Artículo completo: [www.siicsalud.com/dato/dat034/03n24003.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat034/03n24003.htm)  
Extensión aproximada: 8.5 páginas

## Funduplicatura esófago-gástrica. Aspectos técnicos



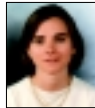
Valter Nilton Felix, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Núcleo de Cirurgia Geral e Especializada de São Paulo, São Paulo, Brasil

O aumento do número de indicações cirúrgicas na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) reativou a controvérsia a respeito da necessidade de secção dos vasos breves para realização de adequada funduplicatura. Foram operados prospectivamente 14 pacientes (seis mulheres e seis homens, com média de idade de  $44,07 \pm 7,86$  anos), portadores de DRGE sintomática e esofagite erosiva, aplicando-se a técnica de Nissen, modificada por Rossetti, sem secção de qualquer vaso breve. Foram realizados inquérito clínico, endoscopia, eletromanometria e pHmetria do esôfago, antes e cerca de 18 meses depois da funduplicatura. A azia foi abolida. Um paciente, ao final do seguimento, demonstrou, à endoscopia, esofagite leve; os demais apresentaram mucosa normal. A pressão máxima de repouso do EIE passou de  $5,82 \pm 1,13$  mm Hg, no pré-operatório, para  $12 \pm 1,3$  mm Hg, no pós, com  $p < 0,01$ . A pressão de relaxamento do EIE, de  $0,38 \pm 0,26$  mm Hg, elevou-se a  $5,24 \pm 0,51$  mm Hg, também com  $p < 0,01$ . O escore de DeMeester, de  $16,75 \pm 3,87$ , no pré-operatório, mostrou-se de  $0,8 \pm 0,9$  no pós, com  $p < 0,01$ . Os resultados eletromanométricos e pHmétricos indicam ser desnecessária a secção de vasos breves para confecção de adequada funduplicatura, em casos de DRGE não complicada.



Artículo completo: [www.siicsalud.com/dato/dat033/03o06000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat033/03o06000.htm)  
Extensión aproximada: 3.28 páginas

## Nutrición parenteral domiciliaria: complicaciones y calidad de vida



Mª Cristina Cuerda Compés, Columnista Experta de SIIC  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Objetivo. Este estudio evalúa las complicaciones sépticas, trombóticas y hepáticas, así como la calidad de vida de los pacientes con nutrición parenteral domiciliaria (NPD). Métodos. Estudiamos 22 pacientes de  $50 \pm 15$  años ( $m \pm DE$ ), tiempo de cateterización de 18 698 días, tratados con NPD en nuestro hospital desde enero de 1986 a julio de 2003. Las principales causas del fracaso intestinal fueron enteritis rápida e isquemia mesentérica. La calidad de vida se evaluó mediante *Sickness Impact Profile* (SIP) y *Karnofsky Index* (KI). Resultados. La tasa de infección fue de 0.41/100 días catéter, la mayoría originada por *Staphylococcus* coagulasa negativo (63%). En el 32% de los casos se retiró el catéter. La tasa de oclusión fue de 0.04/100 días catéter. Durante la NPD, cinco pacientes presentaron elevación de las transaminasas y fosfatasa alcalina, y dos pacientes, colostasis. Hubo tres fallecimientos de causas relacionadas con la NPD. Los resultados de la calidad de vida mostraron afectación moderada, con valoraciones SIP de  $14.6 \pm 3.5$  y KI de  $70 \pm 20$  ( $m \pm DE$ ). Conclusiones. La nutrición parenteral domiciliaria permite una supervivencia prolongada en caso de fallo intestinal. La complicación más frecuente es la infección del catéter. Nuestros resultados muestran afectación moderada de la calidad de vida en la mayoría de los casos.



Artículo completo: [www.siicsalud.com/dato/dat033/03930000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat033/03930000.htm)  
Extensión aproximada: 11.8 páginas

## Repercusión de las dietas que contienen aceites...

Karl-Heinz Wagner, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Institute of Nutritional Sciences, University of Vienna, Viena, Austria

El conocimiento actual de la fisiopatología del proceso aterotrombótico señala que el metabolismo del colesterol tiene un papel fundamental en la enfermedad cardiovascular (ECV). Aunque no se considera el único, la calidad de las grasas de la dieta como factor de riesgo de ECV, por la influencia sobre el nivel corporal de colesterol, es materia de fuerte debate. Las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) han sido relacionadas —aunque poseen diferente eficiencia— con niveles plasmáticos bajos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. También se ha discutido acerca de la diferente repercusión sobre el nivel de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. Este artículo resume el resultado de otros artículos publicados sobre el tema en los últimos años, que tienen por objetivo un estudio interno realizado para evaluar los efectos sobre el plasma y el metabolismo lipoproteico humano de una mezcla de aceites vegetales de oliva y girasol (relación de ácidos grasos saturados/monoinsaturados/poliinsaturados [S/M/P] = 14:69:17), con un alto contenido de ácido oleico pero también mostrando una

proporción moderada de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), en comparación con un aceite de maíz puro, abundante en AGPI (S/M/P = 13:33:54), utilizados en una dieta normal y balanceada.



Artículo completo: [www.siicsalud.com/dato/dat034/03n19015.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat034/03n19015.htm)  
Extensión aproximada: 10.5 páginas

## Urticaria y angioedema asociados...



Zorica Sporic, Columnista Experta de SIIC  
Institución: University Medical Centre "Bežanijska Kosa", Belgrado, Yugoslavia

Antecedentes: Presentamos el caso de una paciente que experimentó urticaria generalizada y angioedema en dos oportunidades luego de la aplicación de material desvitalizador de la raíz dental integrado por lidocaina, paraformaldehído y fibras excipientes (fenol, óxido de titanio, fibras de polietileno, copolímero de cloruro y acetato de vinilo). En ambas ocasiones la enferma había ingerido un analgésico (nimesulida y metamizol) después del procedimiento dentario. Métodos y resultados: Con el propósito de evaluar hipersensibilidad se efectuaron pruebas de provocación parenteral (hidrocloruro de lidocaina al 2%) y oral (nimesulida, metamizol, metabisulfito de potasio, benzoato de sodio, ácido benzoico) que fueron negativas. Las pruebas cutáneas con látex, formaldehído, paraformaldehído, fenol, óxido de titanio y copolímero de cloruro de acetato de polivinilo fueron negativas así como las pruebas del parche con las mismas sustancias (no se efectuó con látex) y con la serie estándar europea de alérgenos de contacto. La prueba del parche con el material original desvitalizador de raíz dental fue positiva luego de 24 horas. El nivel de IgE anti látex, IgE total y nivel de C4 en suero, así como la concentración de CH50 y la actividad de C1 inhibidor fueron normales. La concentración plasmática de C3 estuvo elevada. Conclusiones: Los resultados sugieren hipersensibilidad al compuesto original pero no a sus componentes. Es probable que uno de ellos actúe como un hapteno y el otro como un transportador. Le sugerimos a la enferma realizar extirpación vital y no mortal del nervio en caso de requerir un nuevo procedimiento de desvitalización de raíz dental.



Artículo completo: [www.siicsalud.com/dato/dat031/03103001.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat031/03103001.htm)  
Extensión aproximada: 6.19 páginas

## Evaluación ultrasónica no invasiva de la anemia...



Wing Cheong Leung, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Canadá; Queen Mary Hospital, Hong Kong, China

Diversas investigaciones han descrito anomalías ultrasónicas en fetos portadores de alfa-talasemia-1 homocigota antes del desarrollo de *hydrops fetalis*: placentomegalia alrededor de las 12 semanas,<sup>1</sup> la alteración de la proporción cardiotorácica y el espesor placentario a las 13-14 y 17-18 semanas,<sup>2</sup> ascitis, hepatoesplenomegalia, oligoamnios y placentomegalia al final de segundo trimestre y al inicio del tercero.<sup>3</sup> También se han observado formas características de la onda de velocidad del flujo sanguíneo, detectadas por Doppler, en las arterias umbilicales de los fetos con alfa-talasemia que evoluciona hacia *hydrops fetalis*.<sup>4</sup> Y el diámetro de la vena umbilical, la velocidad y el flujo sanguíneo en fetos con *hydrops fetalis* portadores de hemoglobina de Bart han resultado ser mayores que los de los fetos con *hydrops fetalis* producidos por otras causas.<sup>5</sup> Por otra parte, nosotros hemos abordado el estudio de parámetros ecográficos tales como la velocidad pico del flujo en la arteria cerebral media, la velocidad máxima del flujo venoso umbilical intrahepático, la longitud del hígado y el perímetro del bazo fetal, los cuales nos han sido útiles para el diagnóstico y manejo de la anemia en embarazos con portadores de alfa-talasemia-1 homocigota.



Artículo completo: [www.siicsalud.com/dato/dat033/03821029.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat033/03821029.htm)  
Extensión aproximada: 7.54 páginas

## Neumonías adquiridas en la comunidad



Domingo Palmero, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires. Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una patología frecuente, de gravedad variable; puede presentar formas graves que requieren internación en cuidados intensivos. Su agente etiológico más común es el *Streptococcus pneumoniae*. Existen enfoques empíricos para su evaluación y tratamiento inicial en pacientes ambulatorios o internados. Respecto de la resistencia global del neumococo a la penicilina, en un centro de referencia para enfermedades infecciosas argentino como el Hospital Muñiz, aquella no ha superado en los últimos 7 años el 2%, admitiendo en los casos de NAC con posible etiología neumocócica el empleo de penicilina o ampicilina.



Artículo completo: [www.siicsalud.com/dato/dat034/03n17036.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat034/03n17036.htm)  
Extensión aproximada: 9.21 páginas