

## Influencia de las hormonas sexuales en el envejecimiento masculino

University Hospital, Gante, Bélgica



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



Alex Vermeulen, Columnista Experto de SIIC  
Profesor de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna,  
University Hospital, Gante, Bélgica

### Abstract

Aging in males is accompanied on the one hand by a progressive decline of plasma testosterone levels and on the other hand by a series of signs and symptoms reminiscent of the symptomatology of hypogonadism in young males. It therefore seems reasonable to assume a role of low testosterone levels in this symptomatology. The latter, however has a multifactorial origin, with decreased growth hormone levels, relative sedentarism, obesity and insulin resistance playing a role. Hence it is not surprising that correlations between symptoms and testosterone levels are generally weak, although often statistically significant. The exact role of the relative hypogonadism in this symptomatology remains, nevertheless still difficult to define and androgen supplementation should only be considered in the presence of both evident symptoms and subnormal testosterone levels. Experience with androgen substitution in elderly males remains still very limited and very few studies covered a period exceeding one year. From these studies it can cautiously be concluded that androgen treatment of elderly men may have some beneficial effects on muscle mass, body fat, libido and possibly bone mass. The most evident effects are the lower basal testosterone levels. However, beneficial effects on clinically relevant parameters such as falls, fractures heart infarction or mortality have, so far, not been reported. The long term risks and benefits ratio remains largely unknown, although so far, treatment seems to be rather safe, but careful monitoring for side effects, in particular at the level of the prostate, remains mandatory.

El incremento en la expectativa de vida en décadas recientes ha conducido progresivamente a un mayor interés por el estudio de la fisiopatología del envejecimiento y de la participación del sistema endocrino, más específicamente el de las hormonas sexuales, en la aparición de la sintomatología que presentan los hombres de edad avanzada.<sup>1,2</sup>

Los estudios realizados, tanto longitudinales como transversales, han mostrado que el envejecimiento masculino se acompaña de disminución progresiva de los niveles plasmáticos de testosterona total. Este descenso es más marcado para la testosterona no ligada a proteínas (testosterona libre) y para la testosterona ligada a la albúmina que para la testosterona total, una consecuencia del incremento de los niveles de hormona sexual ligada a globulina (HSLG), que se verifica en asociación con la edad.

La testosterona libre y la testosterona ligada a la albúmina representan la fracción biodisponible. En efecto, debido a la fuerte unión de la testosterona a la globulina, el complejo testosterona-HSLG, no se separa durante el tiempo del pasaje tisular, a diferencia de la unión débil de la testosterona ligada a la albúmina, que se separa casi en forma completa. Solamente la fracción de la testosterona no ligada a la proteína se disemina libremente en la célula, donde por fin, luego de la reducción a dihidrotestosterona, se une al receptor androgénico y activa la transcripción. Una fracción reducida de la testosterona es aromatizada a estradiol y se liga al receptor estrogénico. En consecuencia, los efectos biológicos de la testosterona son mediados por la testosterona, la dihidrotestosterona y el estradiol. Recientemente ha sido demostra-

do que el complejo testosterona-HSLG puede interactuar con el receptor de membrana y producir algunos efectos rápidos no genómicos, a través de la activación del AMP cíclico. El exacto significado clínico de este mecanismo no genómico de acción permanece poco conocido.

La mayoría de los signos y síntomas del envejecimiento, como la disminución de la virilidad, libido y actividad sexual, la reducción de la cantidad de pelo de origen sexual, masa y fuerza muscular, el incremento en la grasa abdominal, la disminución de la masa ósea con mayor tasa de fracturas, son recordatorios de la sintomatología del hipogonadismo en hombres jóvenes y es por lo tanto razonable la sospecha del papel que desempeña la edad, asociada a la declinación de los niveles de andrógenos, en la producción de esta sintomatología.

Esta última, no obstante, presenta un origen multifactorial; el envejecimiento está acompañado por declinación de casi todas las funciones fisiológicas. La edad asociada con la reducción en los niveles de hormona de crecimiento, así como la relativa inactividad física de muchos hombres en edad avanzada, contribuyen a la disminución de la masa y fuerza muscular o al incremento de la grasa corporal abdominal, relacionada con la edad.

No sorprende, por consiguiente, que las correlaciones entre los síntomas y los niveles de andrógenos plasmáticos sean poco convincentes. La presencia definitiva de una correlación significativa, por otro lado, tampoco demuestra la existencia de una relación causal.

La declinación de los niveles de andrógenos asociados a la edad es, además, una característica no constante del envejecimiento; en efecto, mientras que a los 70 años más del 30% de los hombres presenta niveles de testosterona en plasma por debajo de los niveles normales, el 20% conserva niveles aún en el tercio superior de los valores correspondientes a hombres jóvenes.<sup>1</sup> La deficiencia de andrógenos en el hombre de edad avanzada es solamente parcial, y la expresión «deficiencia de andrógenos parcial del envejecimiento masculino (DAPEM)» es más apropiada que la expresión andropausa, que en analogía con la menopausia, sugiere la finalización del período fértil (que no ocurre en hombres)<sup>4</sup> y la casi completa interrupción de la secreción de hormonas sexuales por las gónadas.

Otro problema es el diagnóstico de hipogonadismo y la evaluación de los requerimientos de andrógenos en los hombres de edad avanzada. Hasta el presente no contamos con un parámetro clínico útil y confiable de la actividad de los andrógenos y debemos confiar en los niveles de andrógenos plasmáticos.

De cualquier forma no conocemos si los requerimientos de andrógenos en los hombres jóvenes y ancianos son similares y existen argumentos a favor del aumento y la reducción de los requerimientos de andrógenos en el anciano. Además los requerimientos de andrógenos difieren entre los tejidos: para la libido normal y la actividad sexual, por ejemplo, los niveles de andrógenos requeridos se corresponden con el límite inferior de los niveles normales de los hombres jóvenes.

En ausencia de pruebas convincentes para la alteración de los requerimientos de andrógenos, nosotros consideramos el intervalo de valores normales de los hombres jóvenes, válidos también para los ancianos, con límites inferiores normales de 11 nmol/l para la testosterona total y 0.225 nmol/l para la testosterona libre.<sup>2</sup>

Los niveles de andrógenos disminuidos y el papel que desempeñan en la aparición de la sintomatología del envejecimiento

masculino y en el incremento de la masa grasa abdominal, en hombres de edad avanzada, se correlacionan negativamente con los niveles de testosterona libre; sin embargo, un papel causal de esta última es aún cuestionable; la obesidad por sí misma genera disminución en los niveles de testosterona. La correlación de los niveles de testosterona libre con la masa muscular es menos evidente,<sup>5,6-8</sup> si bien se ha detectado cierta correlación entre los niveles de testosterona libre con la fuerza muscular.<sup>8,9</sup>

La disminución de la masa ósea asociada con la edad se correlaciona con los niveles plasmáticos de testosterona libre, pero la correlación con los niveles de estradiol originados a partir de la testosterona es aún más fuerte.<sup>10,11</sup>

Definitivamente, los niveles descendidos de testosterona libre se acompañan de un incremento en la frecuencia y severidad de la aterosclerosis coronaria<sup>12-15</sup> y del espesor de la capa íntima-media de la arteria carótida,<sup>17</sup> mientras que la mayoría de los autores informan la existencia de una correlación positiva altamente significativa entre los niveles de andrógenos y el colesterol HDL y la apolipoproteína-A.<sup>13,17,18</sup> Pero nuevamente la aterosclerosis puede ser la causa más que la consecuencia de la disminución de los niveles de testosterona libre, mientras que la obesidad observada con frecuencia en hombres ancianos, puede ser la responsable de la resistencia a la insulina, la aterosclerosis y los niveles reducidos de testosterona.

Finalmente, mientras que la libido requiere de niveles de testosterona adecuados,<sup>19,21</sup> los niveles requeridos son solamente la mitad de los niveles medios de los hombres jóvenes<sup>19</sup> y la correlación entre los niveles de testosterona libre y la libido es bastante pobre. Debería además comprenderse que la impotencia en los hombres de edad avanzada casi nunca es la consecuencia de la deficiencia de andrógenos<sup>22</sup> y la vasculopatía y los factores neurológicos, en pacientes diabéticos especialmente, son la causa de mayor frecuencia;<sup>23</sup> la deficiencia de testosterona solamente desempeña un papel secundario. En los ancianos no se observó correlación entre los niveles de testosterona libre y la disfunción eréctil.<sup>23,24</sup>

De este estudio es posible concluir que, si bien aún esperamos la comprobación final de la relación causal de los niveles disminuidos de andrógenos en la producción de los síntomas del envejecimiento masculino, se evidencian por lo menos pruebas sugestivas del papel de los andrógenos en la aparición de esos signos y síntomas.

En vista de lo inespecífico de los síntomas y de nuestra ignorancia en la comprensión de los requerimientos de andrógenos, la indicación de suplemento con andrógenos en hombres ancianos solamente debe ser considerada en presencia conjunta de síntomas (disminución de la fuerza y masa muscular, menor masa ósea, disminución de la virilidad, libido y capacidad de trabajo) y de niveles de andrógenos por debajo de lo normal.

Mientras que en hombres jóvenes con hipogonadismo la terapia de reemplazo con andrógenos presenta efectos impresionantes en casi todos los síntomas, en el caso de hombres ancianos con deficiencia parcial de andrógenos los efectos clínicos, si bien reales, son mucho menos espectaculares: mejoramiento de la libido,<sup>25,26</sup> ligero incremento en la masa muscular,<sup>27,30</sup> posible aumento de la fuerza muscular,<sup>28,29,31</sup> moderada disminución de la masa grasa,<sup>25</sup> incremento de la sensibilidad de la insulina, disminución moderada del colesterol total, LDL y HDL, reducción del fibrinógeno, incremento ligero de la masa ósea,<sup>27,28,32,33</sup> con efectos más pronunciados en los niveles basales de testosterona más bajos.

La mayoría de los autores, sin embargo, no observaron mejoramiento de la calidad de vida.<sup>25,30,34</sup> De esta forma, no existe evidencia de mejoría clínica de importancia en los parámetros finales como el infarto cardíaco, la mortalidad, las caídas y la tasa de fracturas óseas.

La indicación de suplemento con andrógenos no está desprovista de efectos colaterales. El carcinoma de próstata es un tumor<sup>35</sup> andrógeno-dependiente y por lo tanto constituye una contraindicación absoluta para la terapia de sustitución con andrógenos. Debe ser descartado cuidadosamente con examen rectal, determinación del antígeno prostático específico y eventual ecografía antes del inicio de cualquier tratamiento de sustitución.<sup>36,37</sup> Hasta ahora no existe evidencia de que la estimulación con andrógenos favorecería la evolución de un carcinoma subclínico a un carcinoma clínico,<sup>37</sup> pero son necesarios el exa-

men rectal cada 6 meses y la determinación del antígeno prostático específico. La hiperplasia benigna prostática no obstructiva, cuyo volumen se incrementa difícilmente, no constituye una contraindicación.<sup>38,42</sup>

El incremento del hematocrito que conduce a una eventual policitemia es otro posible efecto colateral. La ginecomastia no es infrecuente, si bien es un efecto colateral benigno; algunos autores han referido apnea obstructiva de sueño, en especial en fumadores empedernidos obesos.<sup>43</sup>

La inyección intramuscular de ésteres de testosterona (enantato o cipionato, 200-250 mg, cada dos semanas) es la forma galénica utilizada con mayor frecuencia. El cambio más pronunciado se observa en la evolución de los niveles plasmáticos de testosterona luego de la inyección, desde valores suprafsiológicos los dos o tres primeros días luego de la inyección, a niveles bajos, debajo de lo normal justo antes de la inyección siguiente; estas variaciones en los niveles tisulares son reconocidas como desagradables por el paciente.

Los parches transdérmicos de testosterona que liberan aproximadamente 5 mg/d alcanzan los niveles de testosterona fisiológicos durante la noche y pueden causar menos efectos colaterales.

El undecanoato de testosterona, en cápsulas de 40 mg en aceite, 120-160 mg/día, en 2 o 3 dosis divididas, constituye la única forma oral que alcanza niveles fisiológicos de testosterona; no obstante, los niveles de dihidrotestosterona se incrementan ligeramente.

### Conclusiones generales

Muchos de los signos clínicos y síntomas que acompañan el envejecimiento masculino, con la progresiva declinación de los niveles de testosterona libre, recuerdan la sintomatología del hipogonadismo en hombres jóvenes. Ya que existe a menudo una débil, pero estadísticamente significativa, correlación entre los niveles plasmáticos de testosterona libre y la aparición de manifestaciones, es tentador involucrar en cierta medida a la reducción de los niveles de andrógenos asociados a la edad en la producción de la sintomatología. Esta última, sin embargo, tiene un origen multifactorial; el envejecimiento se acompaña de disminución de casi todas las funciones fisiológicas. La relación causal de la disminución de los niveles de andrógenos (asociados con la edad) en la producción de esta sintomatología aún debe ser determinada.

Es evidente que los síntomas clínicos aislados por sí mismos no permiten el diagnóstico de hipogonadismo; se requiere la confirmación por los niveles de andrógenos plasmáticos. Solamente una fracción de los hombres ancianos presenta niveles de testosterona libre por debajo de lo normal y se supone, si bien aún es tema de debate, que los requerimientos de andrógenos son los mismos en los individuos jóvenes y en los de edad avanzada.

En vista de la poca especificidad de la sintomatología y la poca certeza en relación con los requerimientos de andrógenos en los ancianos, la indicación de terapia de sustitución con andrógenos debe solamente ser considerada en presencia de ambos elementos (síntomas clínicos y evidencia bioquímica de hipoandrogenismo), luego de descartar eventuales contraindicaciones.

Durante el tiempo de la terapia de sustitución con andrógenos, de preferencia con preparaciones transdérmicas (costo elevado), se requiere la vigilancia cuidadosa de los efectos colaterales.

Recepción: 13/1/2004 - Aprobación: 8/4/2004

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



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

# Terapéutica biliar endoscópica en pacientes con 90 o más años de edad

Hospital «Virgen de la Luz», Cuenca, España



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



Jesús García-Cano Lizcano, Columnista Experto de SIIC  
Facultativo Especialista de Área de Aparato Digestivo, Especialista en Endoscopia Digestiva, Hospital «Virgen de la Luz», Cuenca, España

## Resumen

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es un método consolidado para el tratamiento de la patología obstructiva de la vía biliar y ocupa un lugar destacado en el intervencionismo endoscópico digestivo. Por su condición mínimamente invasiva puede aplicarse a una gran variedad de pacientes. Se analizan en esta revisión varias series que tratan de la CPRE en enfermos con 90 o más años. En ellas se comunican un total de 189 pacientes que precisaron la realización de esta técnica entre los años 1987-2003. Algunos requirieron más de una CPRE. Se registró drenaje biliar satisfactorio en 178 pacientes (94%), complicaciones leves en 8 (4%) y sólo un fallecimiento (0.5%) como consecuencia de la prueba. Los diagnósticos fueron: 120 coledocolitiasis (63%), 20 tumores (11%) y 49 (11%) por otras causas (principalmente dilatación de la vía biliar sin causa definida, en ocasiones por coledocolitiasis migradas). Estos datos permiten afirmar una vez más que las complicaciones de la CPRE no están relacionadas con la edad, que la eficacia de la técnica es, por lo menos, similar a la obtenida en pacientes más jóvenes y que no se debe rechazar sólo por la edad a ningún paciente que necesite CPRE.

## Intervenciones mínimamente invasivas realizadas por médicos, no por cirujanos

Las dos formas tradicionales de intervenir sobre el cuerpo humano para curarlo han sido los fármacos y la Cirugía. Medicina y Cirugía han constituido las dos aproximaciones básicas para tratar las dolencias del ser humano. El médico trataba con medicamentos y el cirujano operando con las manos (del griego *quiro* = mano). No obstante, desde hace siglos ambas se han entrelazado e imbricado. Por ejemplo, el desarrollo de la Medicina Anestesiológica contribuyó a poder realizar intervenciones quirúrgicas de mayor envergadura.

Progresivamente, el desarrollo tecnológico aplicado a la Medicina ha hecho posible que por medio de catéteres, endoscopios y otros instrumentos altamente especializados, muchas de las intervenciones "manuales" que antes practicaban los cirujanos con el paciente bajo anestesia general y por medio de grandes incisiones sobre la piel, músculos, etc. se realicen con procedimientos denominados mínimamente invasivos. La recanalización de las arterias coronarias por medio de catéteres insertados en las arterias femorales en la ingle, el drenaje del sistema pieloureteral obstruido por medio de punciones de nefrostomía o la extirpación por colonoscopia de los pólipos del colon son algunos de los procedimientos que antes realizaban los cirujanos por medio de grandes intervenciones y que, ahora, realizan cardiólogos, radiólogos y gastroenterólogos.

Estas intervenciones mínimamente invasivas (utilizando orificios orgánicos naturales como la endoscopia o pequeñas punciones) son realizadas habitualmente por médicos no cirujanos (gastroenterólogos, radiólogos, cardiólogos hemodinamistas, etc.). El *intervencionismo* podría, pues, considerarse como un campo

intermedio entre la actividad quirúrgica (realmente se cura por medio de las manos de los médicos que dirigen los instrumentos) y la actividad médica, ya que son éstos quienes suelen realizar tales técnicas.

Es éste un neologismo en la lengua española, ya que mientras el diccionario (vigésima segunda edición del año 2001) recoge el término *intervención* como operación quirúrgica, no existe un término médico similar para el de intervencionismo. El desarrollo de estas técnicas mínimamente invasivas por especialidades no quirúrgicas ha creado una sana competitividad en las quirúrgicas. Y, así, desde hace ya años, la cirugía laparoscópica es la respuesta de la Cirugía al intervencionismo médico. Evidentemente, el más favorecido es el paciente, para el que se consiguen similares o mayores éxitos terapéuticos, del que conseguían las intervenciones quirúrgicas tradicionales, con un impacto fisiológico mucho menor (pensemos, por ejemplo, que en la gran mayoría del intervencionismo se evita la anestesia general).

## La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, máximo exponente del intervencionismo endoscópico digestivo

El uso de la endoscopia digestiva flexible se generalizó a finales de la década de los 70. Muy pronto, las exploraciones puramente diagnósticas (que transformaron completamente la clínica digestiva) comenzaron a utilizarse con fines terapéuticos. El término que se utilizó para denominar a este tipo de intervencionismo fue el de endoscopia terapéutica, mientras que, principalmente los radiólogos, denominaron radiología intervencionista a su vertiente terapéutica.

Las intervenciones endoscópicas digestivas se han multiplicado desde entonces. El tratamiento de las lesiones sangrantes del tubo digestivo, la extracción de cuerpos extraños, la resección de pólipos y tumoraciones, la recanalización de las obstrucciones por medio de dilataciones o inserción de prótesis y las gastrostomías percutáneas son algunos ejemplos del intervencionismo digestivo.

En 1968, McCune (un cirujano que trabajaba en los EE.UU.) cateterizó por primera vez la papila de Vater e inyectó contraste radiológico en los conductos biliar y pancreático. El procedimiento se denominó colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). En 1974, Classen (Alemania) y Kawai (Japón) realizaron la primera sección endoscópica de la papila de Vater en el conducto biliar (esfinterotomía o papilotomía biliar). Este procedimiento, llevado a cabo por medio de un catéter plástico dotado de un alambre que se tensa (esfinterótomo), se realizó inicialmente para extraer cálculos coledocianos a través del orificio bilioduodenal lógicamente ensanchado.

En 1979, Soehendra (Alemania) describió la técnica del drenaje de la obstrucción biliar tumoral mediante la inserción en el colédoco de prótesis (*stents*) plásticas. En la historia de la CPRE hay muchos otros endoscopistas que han marcado hitos. Entre ellos cabe destacar a Kees Huijbregtse (Amsterdam) que perfeccionó la técnica de las prótesis biliares y a Peter Cotton (que trabajó inicialmente en el Middlesex de Londres y actualmente en Carolina del Sur) y que, entre muchas otras contribuciones, es autor de uno de los tratados prácticos de endoscopia digestiva más utilizados en el mundo.

La esfinterotomía biliar y las prótesis biliares (plásticas o metálicas) son los dos instrumentos básicos con los que cuenta el endoscopista biliar para desobstruir el colédoco.

Participó en la investigación: Lourdes Taberna Arana, Licenciada en Medicina, Servicio de Admisión, Hospital «Virgen de la Luz», Servicio de Salud de Castilla la Mancha, Cuenca, España

**Tabla 1.** Datos de las series publicadas con más pacientes sobre CPRE realizadas en pacientes con 90 o más años.

Autor	Sugiyama	Mitchell	García-Cano*	Rodríguez-García	TOTAL DE LAS SERIES
Años que comprende el estudio	1977-1997	1987-2000	1997-2003	1993-2001	1987-2003
Número de pacientes	22	20	21	126	189
Coledocolitiasis	22**	15	15	68	120 (63%)
Tumores	-	4	3	13	20 (11%)
Otros diagnósticos	-	1	3	45	49 (26%)
Tasas de éxito en el drenaje biliar	22 (100%)	19 (95%)	21 (100%)	116 (88%)	178 (94%)
Complicaciones leves***	1 (5%)	3 (15%)	1 (5%)	3 (2%)	8 (4%)
Complicaciones graves o mortalidad	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
Zona geográfica del estudio	Tokio	Irlanda del Norte	Provincia de Cuenca (España)	Provincia de Córdoba (España)	

(\*) Comprende dos series personales publicadas previamente pero actualizadas ahora. (\*\*) El estudio de Sugiyama está dedicado exclusivamente a pacientes con coledocolitiasis. (\*\*\*) La tasa de complicaciones es por cada paciente, no por el número total de exploraciones.

Y las dos patologías más frecuentes que ocasionan la obstrucción son la coledocolitiasis y las estenosis biliares benignas o malignas.

La complejidad de la CPRE comienza con lo que se denomina canulación de la vía biliar, es decir la habilidad de introducir profundamente en el colédoco, desde el duodenoscopio, un catéter que servirá para realizar la colangiografía inicial y que es habitualmente condición *sine qua non* para llevar a cabo cualquier procedimiento terapéutico. El adiestramiento inicial conlleva la realización de, al menos, unos 200 procedimientos, que deberían ser tutelados por un endoscopista ya experto. Con respecto a la esfinterotomía, Cotton ha indicado que es el procedimiento con más riesgo realizado habitualmente por los endoscopistas.

Posteriormente, la CPRE también se ha desarrollado en el tratamiento de las enfermedades pancreáticas. Sin embargo, las intervenciones biliares son, con mucho, las más frecuentes en todos los centros.

### Impacto de la CPRE en el tratamiento de las enfermedades biliares en pacientes muy ancianos

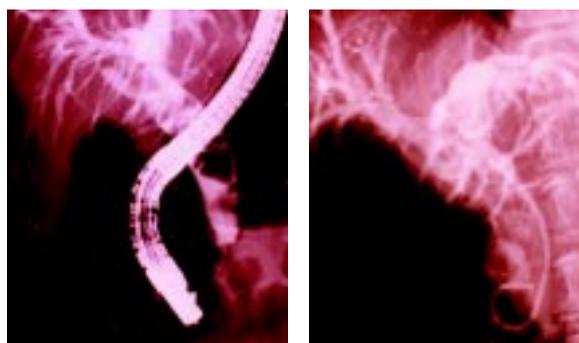
Los pacientes con edades avanzadas que precisan una CPRE para desobstruir la vía biliar constituyen una muestra elocuente de las ventajas de esta técnica y del alto índice de beneficio/riesgo que conlleva. De esto son buen ejemplo los pacientes con 90 o más años a los que se realiza la intervención.

En la tabla 1 se analizan las series publicadas con más pacientes que tratan de la CPRE en enfermos con esta edad. En ellas se comunican un total de 189 pacientes que necesitaron la realización de esta técnica entre los años 1987-2003. Algunos requirieron más de una CPRE. El drenaje biliar fue satisfactorio en el 94% (178) de los pacientes; hubo complicaciones leves en el 4% (8) y sólo un fallecimiento (0.5%) como consecuencia de la prueba. Los diagnósticos fueron: 120 (63%) coledocolitiasis, 20 (11%) tumores y 49 (26%) otras causas (principalmente dilatación de la vía biliar sin causa definida, en ocasiones secundaria a coledocolitiasis migradas).

En todos se realizaron maniobras terapéuticas destinadas a conseguir el drenaje (desobstrucción) de la vía biliar: esfinterotomía biliar, extracción de coledocolitiasis e inserción de prótesis biliares plásticas o metálicas. También se llevaron a cabo otras maniobras terapéuticas del intervencionismo endoscópico digestivo como la dilatación pilórica con balón, necesario, en algunos casos, para poder llegar hasta el área papilar. El resultado es en general al menos tan satisfactorio como en los pacientes de menor edad y con una tasa de complicaciones similar. Es ya conocido que las complicaciones de la esfinterotomía biliar (hemorragia, pancreatitis aguda, perforación retroduodenal y colangitis) no están relacionadas con la edad ni con el estado clínico de los pacientes.

Tras la esfinterotomía biliar y por medio de cestas de Dormia y balones tipo Fogarty se logra la extracción completa de los cálculos coledocianos en un porcentaje elevado de los pacientes, en la primera o en sucesivas intervenciones (figura 1). Se resuelve por tanto la obstrucción que causa estancamiento de la bilis y por lo tanto, en ocasiones, produce colangitis. En el caso de grandes cálculos coledocianos que no pueden extraerse (son mayores que la esfinterotomía biliar y no caben por ella) y cuyo tamaño tampoco ha podido reducirse por algún tipo de litotricia, suele inser-

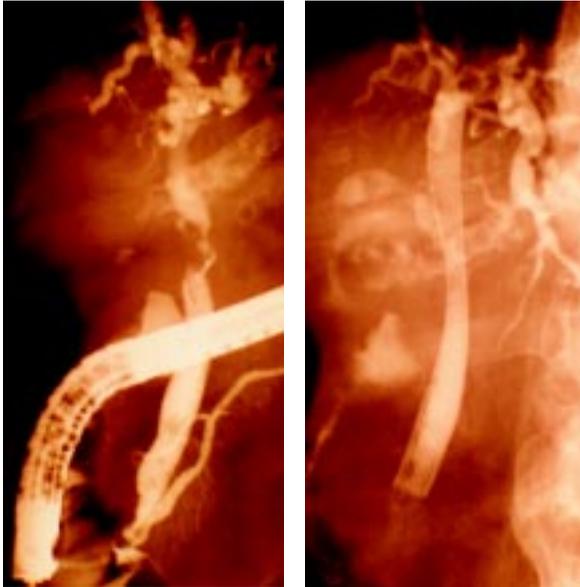
**Figura 1.** Coledocolitiasis múltiple en una paciente de 92 años extraída completamente por medio de CPRE.



**Figura 2.** Se observan coledocolitiasis múltiples (izq.) que no pudieron extraerse completamente tras la esfinterotomía biliar. Para facilitar el drenaje e impedir una colangitis se insertó una prótesis plástica (der.) con doble pigtail (arandelas en ambos extremos). En las personas ancianas, éste puede ser un tratamiento definitivo de la coledocolitiasis.

tarse una prótesis biliar plástica para facilitar el drenaje biliar (figura 2). Es éste un método aceptado para tratar los grandes cálculos del colédoco no extraíbles endoscópicamente, en pacientes no aptos para cirugía. Las prótesis biliares plásticas son una opción válida para tratar ciertas complicaciones agudas de la coledocolitiasis en pacientes con cálculos no extraíbles endoscópicamente. En pacientes seleccionados, las prótesis pueden ser un tratamiento definitivo, aunque manteniendo revisiones clínicas. Otra posibilidad es recambiar las prótesis anualmente.

En los pacientes con neoplasias que producen ictericia obstructiva (ampuloma, cáncer de la cabeza del páncreas, colangiocarcinoma o cáncer de vesícula biliar) se inserta una prótesis en el colédoco (figura 3). Este es el método de elección en pacientes que no son candidatos para la cirugía. Habitualmente se resuelve la ictericia y el prurito que acompaña a la colestasis. Cuando el paciente no es operable (pocos cirujanos intervendrían un tumor, aún sin extensión, en un paciente con edad tan avanzada) las prótesis biliares son una de las medidas paliativas más importantes para mantener una calidad de vida aceptable antes del fallecimiento al que irremisiblemente conduce una enfermedad de estas características. Las prótesis biliares pueden ser plásticas (con diámetro interno de 10 french, unos 3 milímetros) o metálicas



**Figura 3.** Se observa una estenosis del colédoco superior (izq.) que ocasionaba ictericia obstructiva. Para paliarla se insertó una prótesis metálica autoexpandible (figura der.). Esta es una de las medidas paliativas más importantes en pacientes inoperables con tumores que producen ictericia obstructiva.

autoexpandibles (diámetro interno, una vez abiertas del todo, de 30 french, unos 10 milímetros).

El elegir entre una u otra depende fundamentalmente de la expectativa de vida del paciente (más o menos de 3 meses que es lo que tarda en obstruirse una prótesis plástica) y del lugar donde esté el tumor (las metálicas drenan mejor los tumores de Klatskin, que obstruyen el hilio hepático). Los factores económicos (las metálicas son mucho más caras) pueden ser también un factor determinante importante en muchos casos.

La terapéutica biliar endoscópica por medio de la CPRE implica intervenciones que duran, en promedio, una hora. Durante este tiempo el paciente debe tener un duodenoscopio introducido a través de la boca en la segunda porción duodenal. Es preciso, por tanto, utilizar algún tipo de sedación. Habitualmente se utilizan fármacos opiáceos como la meperidina y benzodiazepinas de acción rápida como el midazolam. En la mayoría de las ocasiones, esta medicación es administrada por los mismos médicos endoscopistas. El enfermo suele monitorizarse por medio de un pulsioxímetro.

**Conclusión**

Cuando se cumplen 30 años de la publicación de las primeras esfinterotomías biliares endoscópicas, podría decirse que el esfinterotomo es el instrumento endoscópico digestivo que más beneficio ha aportado a los pacientes. Desde ese año se ha re-

suelto la obstrucción biliar por coledocolitiasis a miles de enfermos por medio de un procedimiento mínimamente invasivo. Algo parecido podría decirse de las prótesis biliares. Los pacientes ancianos se han beneficiado especialmente de estas cualidades mínimamente invasivas del procedimiento.

El grupo de enfermos con 90 o más años a los que ha sido preciso aplicar esta técnica son un ejemplo elocuente de las ventajas del intervencionismo digestivo. Por lo tanto, ningún paciente que lo necesite debe ser rechazado para esta técnica sólo por su edad.

Recepción: 2/2/2004 - Aprobación: 26/3/2004

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



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

**Bibliografía**

McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 1968;167:752-6.

Classen M, Demling L. Endoskopische Sphinkterotomie der papilla vateri und Steinextraktion aus dem ductus choledochus. *Dtsch Med Wochenschr* 1974;99:496-7.

Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Kohli Y, Nakajima M. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1974; 20: 148-51.

Soehendra N, Reynders-Frederix V. Palliative gallengang-drainage. *Dtsch Med Wochenschr* 1979; 104: 206-9. Deans GT, Sedman P, Martin DF,

Huibregtse K, Tytgat GN. Palliative treatment of obstructive jaundice by transpapillary introduction of large bore bile duct endoprosthesis. *Gut* 1982 ; 371-375

J. García-Cano Lizcano, J.A. González Martín. Adiestramiento en la canulación de la vía biliar mediante Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). *Gastroenterología y Hepatología* 2000; 23:404-405.

Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37:383-93.

M Sugiyama, Y Atomi. Endoscopic sphincterotomy for bile duct stones inpatients 90 years of age and older. *Gastrointest Endosc* 2000;52:187-91.

Mitchell RMS, O'Connor F, Dickey W. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography is safe and effective in patients 90 years of age and older. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36:72-74.

García-Cano Lizcano J, González Martín JA, Taberna Arana L, Díaz Ruiz J, Morillas Ariño MJ, Pérez Sola A. Terapéutica biliar endoscópica en pacientes con más de 90 años de edad. *Anales de Medicina Interna (Madrid)* 2002; 19: 409-411.

García-Cano J. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in patients 90 years of age and older: increasing experience on its effectiveness and safety. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2003;37:348-9.

**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](mailto:admiedit@siicsalud.com) ● Dirección postal: SIIC, Casilla de Correo 2568, C1000WAZ Correo Central, Bs. As., Argentina.

# Evaluación de un ensayo inmunoenzimático recombinante como prueba confirmatoria en el diagnóstico de la sífilis

Instituto de Medicina Tropical «Pedro Kourí», Ciudad de La Habana, Cuba



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



Islay Rodríguez González, Columnista Experto de SIIC  
Licenciado en Microbiología, Master en Bacteriología-Micología, investigador,  
Instituto de Medicina Tropical «Pedro Kourí», Ciudad de La Habana, Cuba

## Resumen

La sífilis es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes, de amplia distribución mundial y que ha resurgido en grupos con conductas heterosexuales. Para su diagnóstico, control y vigilancia se necesitan pruebas confiables, recomendándose el uso combinado de métodos serológicos no treponémicos (inespecíficos) y treponémicos (específicos). En el presente trabajo se ofrecen los resultados de la evaluación de un ensayo inmunoenzimático que emplea como antígeno la proteína TmpA obtenida por vía recombinante, como prueba confirmatoria en el diagnóstico de la sífilis. Para ello fue utilizado un panel de 367 sueros provenientes de pacientes con sífilis en diferentes estadios clínicos, personas supuestamente sanas y pacientes con otras patologías. La prueba mostró sensibilidad general de 91.02%, especificidad de 96.19% y valores predictivos para una prueba positiva y una negativa de 86.58% y 97.54%, respectivamente. La sensibilidad para detectar sífilis primaria fue de 92.10%, sífilis secundaria 100%, sífilis latente reciente 85.71% y sífilis congénita 100%. La determinaciones de la precisión intraensayo y la precisión interensayo resultaron aceptables. El sistema inmunoenzimático evaluado mostró ser útil para la confirmación serológica de la sífilis, por lo que se recomienda su aplicación.

La sífilis es una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más frecuentes en el mundo; actualmente se observa un resurgimiento en muchos países desarrollados y en vías de desarrollo mediante la transmisión heterosexual.<sup>1</sup>

Para el diagnóstico de la sífilis se requieren métodos directos e indirectos. Los métodos directos, como el examen directo en campo oscuro (EDCO), permiten demostrar la presencia de *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* en muestras de lesiones sífilíticas durante las etapas tempranas; mientras que los métodos indirectos permiten la detección de anticuerpos séricos inespecíficos (pruebas no treponémicas) o anticuerpos específicos (pruebas treponémicas). Dentro del grupo de las pruebas no treponémicas las más usadas son el *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL) y la detección rápida de reagentinas plasmáticas (RPR); y como pruebas treponémicas la hemaglutinación de *T. pallidum* (HATP), los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) y la absorción de anticuerpos fluorescentes (FTA-ABS). La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la combinación de ambas pruebas serológicas para establecer el diagnóstico definitivo de esta entidad.<sup>2</sup>

Los ensayos ELISA se introducen en el diagnóstico de la sífilis por la necesidad de contar con pruebas rápidas, específicas y automatizadas que permitan su pesquisa y confirmación. Diversos ELISA han sido diseñados y evaluados con estos objetivos.<sup>3-5</sup> El uso de antígenos de *T. pallidum* obtenidos por vía recombinante, en lugar de mezclas de antígenos treponémicos pobremente de-

finidas obtenidas de testículos de conejo, ha sido una estrategia potencial para aumentar las especificidades de estas pruebas.<sup>6,7</sup>

La primera proteína de *T. pallidum* estudiada y utilizada con este objetivo fue la proteína de membrana externa TmpA, cuyo gen fue secuenciado desde 1985, valorándose desde entonces el uso potencial de ELISA con este antígeno expresado en *Escherichia coli*.<sup>8</sup> Su estructura antigénica también ha sido estudiada a través de péptidos sintéticos sobrelapantes.<sup>9</sup>

Varios autores han comunicado la utilización de ensayos ELISA con TmpA derivada de ADN recombinante en el diagnóstico y confirmación serológica de la sífilis, y los resultados obtenidos eran buenos.<sup>10-13</sup> También se ha informado el uso de esta prueba en la evaluación de la terapéutica antibiótica a dicha enfermedad, a diferencia del resto de las pruebas treponémicas, en las que los niveles de anticuerpos después del tratamiento se mantienen detectables por largos periodos e incluso de por vida.<sup>10</sup>

En el presente trabajo se muestran los resultados obtenidos al evaluar un sistema ELISA anti-TmpA recombinante en el diagnóstico y confirmación de sífilis.

## Materiales y métodos

Se diseñó un estudio experimental, donde la selección de los pacientes se realizó a nivel del sistema de atención primaria de salud durante un periodo de 3 meses. Fueron recolectadas muestras de sueros de 76 pacientes con sífilis sin tratar (38 con sífilis primaria, 10 con sífilis secundaria y 28 en estado de latencia temprana), utilizando para su diagnóstico la combinación del VDRL (*Imefa, Cuba*) y/o la RPR (*Imefa, Cuba*) como métodos de pesquisa, y EDCO en lesiones genitales y la HATP (*OXOID, Diagnosis Reagents, England*) como métodos confirmatorios. Se incluyeron además 2 muestras de pacientes con sífilis congénita y otras provenientes de personas supuestamente sanas (164 donantes de sangre, 29 embarazadas y 9 ancianos) y de pacientes con patologías que pudieran dar reacciones falsas positivas en las pruebas serológicas para sífilis (8 leptospirosis humana, 7 mononucleosis infecciosa, 9 hepatitis, 11 diabetes mellitus, 13 artritis reumatoidea, 11 lepra, 9 tuberculosis, 12 HIV/sida, 4 lupus eritematoso sistémico y 3 fiebre reumática).

El panel de 367 sueros fue codificado utilizando un sorteo al azar para evitar efectos subjetivos en las observaciones posteriores.

A todas estas muestras les fue aplicado el sistema ELISA anti-TmpA (*BioSCREEN&TM; Heber Biotec S.A., Cuba*), que consiste en un ensayo inmunoenzimático tipo sandwich indirecto, en el cual los pocillos están recubiertos con el antígeno TmpA recombinante con un 90% de pureza, obtenido en *E. coli*. Todas las pruebas serológicas fueron desarrolladas según las instrucciones descritas en cada estuche diagnóstico.

Los parámetros cualitativos (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo) del sistema ELISA fueron calculados con un intervalo de confianza de 95%, así como la sensibilidad del método en cada uno de los estadios clínicos estudiados de la enfermedad.

La precisión (intraensayo e interensayo) de la prueba fue determinada utilizando 8 sueros, 6 de ellos pertenecientes a pacientes con sífilis en los diferentes estadios clínicos y con diferentes reactividades serológicas por VDRL/RPR y HATP, y 2 de donantes de sangre negativos a estas pruebas.

Participaron en la investigación: Elvio Luis Alvarez Maturell, Licenciado en Biología, Master en Bacteriología-Micología, Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Ciego de Avila; Carmen Fernández Molina, Doctora en Medicina Veterinaria, Master en Microbiología, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"

**Tabla 1.** Valores de los parámetros cualitativos del sistema ELISA anti-TmpA.

Parámetro	Valor (%)	Rango IC 95% (%)
Sensibilidad	91.02	81.82; 96.01
Especificidad	96.19	93.09; 97.98
Valor predictivo positivo	86.58	76.84; 92.79
Valor predictivo negativo	97.54	94.78; 98.91

**Tabla 2.** Resultados de la precisión del ensayo ELISA anti-TmpA.

Suero control	Intraensayo (día 1)			Intraensayo (día 2)			Interensayo		
	DO media	DS	CV (%)	DO media	DS	CV (%)	DO media	DS	CV (%)
1	0.455	0.008	1.76	0.492	0.007	1.42	0.473	0.016	3.38
2	0.653	0.045	6.89	0.579	0.033	5.69	0.616	0.040	6.49
3	0.606	0.024	3.96	0.595	0.020	3.36	0.600	0.020	3.33
4	0.576	0.020	3.47	0.647	0.020	3.09	0.611	0.021	3.43
5	0.729	0.056	7.68	0.864	0.017	1.97	0.797	0.040	5.02
6	1.168	0.091	7.79	1.336	0.068	5.09	1.252	0.077	6.15
7	0.110	0.006	5.45	0.113	0.005	4.42	0.111	0.005	4.50
8	0.101	0.003	2.97	0.101	0.003	2.97	0.101	0.003	2.97

DO: densidad óptica; DS: desviación estándar; CV: coeficiente de variación

### Resultados y discusión

Los ensayos serológicos han sido los procedimientos fundamentales para la pesquisa y diagnóstico de la sífilis, los cuales son adquiridos generalmente en forma de estuches comerciales.<sup>2</sup> Recientemente se han descrito y evaluado nuevos sistemas de diagnóstico potencialmente útiles para esta actividad.<sup>2,14</sup>

El sistema ELISA anti-TmpA de *T. pallidum* utilizado en este trabajo es presentado en forma de un paquete diagnóstico. Al evaluarlo con el panel de sueros recolectados se encontró una sensibilidad general para él de 91.02% y una especificidad de 96.19% (tabla 1).

Los valores obtenidos son aceptables para un método de diagnóstico serológico y comparables con los de otros ensayos ELISA, en los que ha sido usada también la proteína TmpA obtenida por vía recombinante como antígeno.<sup>10,11</sup>

Las muestras de sueros con niveles de anticuerpos a otras enfermedades infecciosas o autoinmunes, así como de donantes de sangre, embarazadas y ancianos, fueron estudiadas para investigar la posibilidad de reacciones cruzadas no específicas con sífilis al hacer uso de las pruebas no treponémicas, debido a la activación policlonal de la respuesta de anticuerpos. Se detectaron 15 falsos positivos entre las muestras de los pacientes con leptospirosis humana, hepatitis, tuberculosis, diabetes mellitus, fiebre reumática, embarazadas, ancianos y donantes de sangre. Todos ellos tenían resultados reactivos en las pruebas serológicas no treponémicas en diluciones inferiores a 1:8, lo que se corresponde con lo consignado en la bibliografía.<sup>2,15,16</sup>

Al analizar los resultados de estas mismas muestras de sueros por el ELISA anti-TmpA y compararlos con los del resto de las técnicas serológicas empleadas, se encontró que 7 sueros (2.4%) solo tenían resultado positivo por ELISA, y pertenecían a pacientes con mononucleosis infecciosa, hepatitis y HIV/sida, así como donantes de sangre y un anciano; estos resultados pueden ser considerados como falsos positivos dadas las características del antígeno empleado, el cual fue obtenido por vía recombinante en *E. coli* (enterobacteria de amplia distribución geográfica) y con un nivel de pureza de 90%, por lo que podrían quedar algunos epitopes no específicos.

La ocurrencia de falsos positivos por HATP, como prueba específica, en población saludable se ha informado en menos de 1% de ella. En otros casos los resultados serológicos han sido difíciles de interpretar porque la sífilis puede coexistir con otras infecciones, y por ende no tratarse de reacciones falsas positivas.<sup>2</sup>

Los valores predictivos para una prueba positiva y una negativa fueron 86.58% y 97.54%, respectivamente (tabla 1). Son aceptables para el ensayo evaluado, lo que es de gran importancia para estudios de factibilidad económica, ya que según esos valores la prueba representa una alternativa útil para la confirmación serológica de la sífilis.

Los valores de sensibilidad de este sistema ELISA fueron deter-

minados según el estadio clínico de la enfermedad, obteniéndose un valor de 92.10% para sífilis primaria, 100% para sífilis secundaria, 85.75% para sífilis latente reciente y 100% para sífilis congénita.

A pesar de que en este trabajo no fueron incluidos sueros de pacientes con infección latente tardía para la evaluación del sistema, se conoce que entre los principales anticuerpos detectados en esta etapa no se encuentran aquellos contra la proteína TmpA;<sup>4</sup> quizá pueda ser ésta la causa de que la sensibilidad del ensayo es inferior al detectar la infección latente reciente, pues ya este tipo de anticuerpos ha ido desapareciendo de la sangre de los pacientes.

De forma general, los valores obtenidos se encuentran dentro de los rangos establecidos para sensibilidades de otros métodos treponémicos como FTA-ABS, HATP y FTA-ABS de doble tinción, sobre los cuales se informan en sífilis primaria valores entre 70%-100%,

69%-90% y 69%-90%, respectivamente, para sífilis secundaria 100% y en sífilis latente entre 97%-100% para las tres pruebas. Igualmente ocurre con la especificidad, que en los informes alcanza valores entre 94%-100%. Estos resultados provienen de estudios del Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta (CDC).<sup>2</sup>

En el grupo de pacientes estudiados con sífilis primaria se detectó uno que se encontraba aún en la etapa preserológica, pues teniendo un EDCO positivo a partir de la linfa de la lesión examinada, todas las pruebas serológicas fueron negativas, lo que demuestra que los métodos serológicos carecen de sensibilidad para detectar la sífilis primaria temprana.

También se encontró un paciente con EDCO y VDRL/RPR positivo pero donde la HATP y el ELISA evaluado eran negativos, lo que indicaba que estas pruebas comienzan a detectar anticuerpos específicos más tardíamente que las pruebas no treponémicas; y en otro paciente se pudo observar, incluso, que el ELISA se positivizó después que la HATP.

Ijsselmuiden y col., al evaluar un ELISA utilizando la proteína TmpA purificada a partir de *E. coli*, encontraron una sensibilidad de 76% para sífilis primaria, 100% para sífilis secundaria y 98% para sífilis latente reciente,<sup>10</sup> discrepando los resultados para sífilis primaria y latente reciente con los obtenidos en este trabajo.

El objetivo de cualquier método de laboratorio es proporcionar resultados confiables y altamente repetibles. En los ensayos ELISA se introducen múltiples pasos y oportunidades de error, y la complejidad de la reacción antígeno-anticuerpo y la reacción enzima-sustrato contribuyen a la variabilidad.

En la tabla 2 se detallan los resultados del estudio de la precisión del ensayo ELISA anti-TmpA con las muestras estudiadas.

Como se puede observar, los coeficientes de variación entre los resultados de los sueros al realizar los ensayos de precisión fueron inferiores al 10%, lo que demuestra buena repetibilidad y reproducibilidad de las pruebas.

Los resultados obtenidos indican que el ensayo ELISA anti-TmpA recombinante es sensible, específico, preciso, de fácil aplicación como técnica automatizada y útil en la confirmación de gran número de muestras de individuos con serologías no treponémicas reactivas.

Recepción: 19/12/2003 - Aprobación: 1/4/2004

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



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

# Efectividad y calidad de la atención sanitaria medida a través de la mortalidad evitable

Hospital Universitario «Dr. Peset» de Valencia y Universitat de València, Valencia, España



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

Daniel Bautista Rentero, Columnista Experto de SIIC

Doctor en Medicina y Cirugía, especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública, médico adjunto de Medicina Preventiva, Hospital Universitario "Dr. Peset" de Valencia, España

## Resumen

Utilizando el listado de causas de mortalidad evitable (ME) conocidas como indicadores de asistencia médica (IAMEE) según la clasificación de Holland, se ha llevado a cabo un estudio de la ME ocurrida en los hospitales de la Comunidad Valenciana durante 1994 y 1995. De 106 540 altas con criterios de IAMEE, fallecieron 617 pacientes (letalidad: 0.58%). Las causas más frecuentes de ME fueron la enfermedad hipertensiva y cerebrovascular, con el 46% de los *exitus* evitables; la materno-perinatal, con el 36%; y la tuberculosis, 7%. Según el análisis de regresión logística, los hombres presentaron mayor riesgo de ME que las mujeres, los grupos de edad con mayor riesgo fueron los de más de 50 años y los menores de 18 años, y la presencia de mayor número de diagnósticos se asoció a riesgo más elevado.

A finales de la década de los ochenta, Holland y un grupo de investigadores, representando a los países miembros de la Unión Europea, elaboraron una serie de atlas<sup>1,2</sup> que examinan la mortalidad evitable (ME) debida a una selección de 17 enfermedades. Para un grupo de estas causas de mortalidad, los servicios de salud pueden proporcionar un tratamiento eficaz, o prevención primaria o secundaria y, como consecuencia, recibieron el nombre de indicadores de asistencia médica (IAME).

Los niveles bajos de mortalidad por causas evitables que actualmente predominan en los países industrializados probablemente reflejan, por lo menos en parte, el aumento de la efectividad de los servicios de salud.<sup>3-6</sup> En las últimas décadas, las tasas de ME han descendido de forma más pronunciada que las tasas de mortalidad por causas no evitables en España,<sup>7-8</sup> apreciándose un mayor descenso de la mortalidad asociada a IAME.<sup>9</sup> Asimismo, en la Comunidad Valenciana, la mortalidad no evitable ha experimentado una reducción menos marcada que la ME (lista de Holland), debido a la disminución de la mortalidad por IAME,<sup>3</sup> especialmente, de las enfermedades hipertensivas y cerebrovasculares y de la tuberculosis.<sup>10</sup>

Mediante la aplicación del análisis de la ME en el hospital, se pueden poner de manifiesto distintos aspectos de la efectividad de los servicios sanitarios.<sup>7,11,12</sup> Por ello, el presente estudio se ha llevado a cabo con el objetivo de describir la ME ocurrida en los hospitales públicos de la Comunidad Valenciana durante el período 1994-95, utilizando el listado de IAME de Holland, así como de identificar los factores que condicionan dicha mortalidad.

## Material y métodos

Se ha realizado un estudio epidemiológico de la ME ocurrida durante 1994 y 1995 en los hospitales públicos de la Comunidad Valenciana para todos los IAME, según la clasificación de Holland (tabla 1).

Los sujetos incluidos en el estudio fueron todos aquellos pacientes dados de alta en 1994 o 1995 en algún hospital de la red del Servicio Valenciano de Salud, registrados en el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) de la Comunidad Valenciana y cuyo diagnóstico principal estuviese incluido en la lista de IAME.

Las variables estudiadas fueron las siguientes: hospital; edad, agrupada en 4 categorías (< 18 años, 18-34 años, 35-49 años, y 50-64 años); sexo; financiación (Seguridad Social o a cargo de otros); circunstancias del ingreso (urgente o programado); categoría de IAME, enfermedad del listado de IAME (tabla 1) que figuraba como diagnóstico principal; índice de comorbilidad de Charlson,<sup>13</sup> adaptado por Deyo et al.,<sup>14</sup> número de diagnósticos; número de procedimientos quirúrgicos/obstétricos; días de estancia; y circunstancias del alta (*exitus* o no).

## Resultados

En la tabla 2, se muestra el número de altas que cumplían los criterios de IAME, los casos de ME y la letalidad para cada IAME en los hospitales públicos de la Comunidad Valenciana. De 106 540 altas con criterios de IAME, fallecieron 617 pacientes, por lo que la letalidad global por causas IAME fue de 0.58% (IC 95%: 0.53-0.62). Las causas más frecuentes de ME intrahospitalaria fueron la enfermedad hipertensiva y cerebrovascular, con el 46% de los *exitus* evitables; materno-perinatal, con el 36%; tuberculosis, 7%; coledocistitis, 3.6% y cáncer de útero, 2.8%. Las tasas de letalidad más altas las presentaron la enfermedad hipertensiva y cerebrovascular (7.72%), la tuberculosis (3.47%) y el cáncer de útero (3.3%). La causa de IAME se asoció con la circunstancia del alta de forma estadísticamente significativa ( $\chi^2 = 3\ 680.6$ ; valor  $p < 0.01$ ).

En la tabla 3, se muestra la distribución de casos de ME y altas con criterios de IAME, así como sus estancias medias, según los distintos hospitales de la Comunidad Valenciana. Los tres hospitales con mayor número de casos de ME (H18, H1 y H14) sumaron el 44.4% del total de 617 muertes evitables. En el gráfico de barras de la figura, se representan las tasas de letalidad global por causas evitables IAME de los hospitales de la Comunidad Valenciana durante el período del estudio. Dichas tasas oscilaron entre 0.08% para el hospital con menor letalidad y 2.45% para el de mayor letalidad. Todos los hospitales, excepto cuatro de ellos, presentaron niveles de letalidad por debajo del 1%.

La tabla 4 muestra el análisis bivariado de cada una de las variables predictoras frente a las circunstancias del alta (*exitus*/no *exitus*). El sexo se asoció de forma significativa a la ME hospitalaria, de forma que la probabilidad de fallecer para las mujeres fue unas 5 veces inferior que para los hombres. El grupo de edad con menor riesgo de ME fue el de 18-34 años, seguido del grupo de 35-49 años, mientras que el de 50-65 años presentó un riesgo muy superior. Al considerar la provincia de residencia, se observó que no había diferencias significativas en la ME hospitalaria entre los residentes de Castellón, Alicante y Valencia; no obstante, Alicante mostró un riesgo ligeramente mayor.

Participaron en la investigación: José Luis Alfonso Sánchez, Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública, Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario "Dr. Peset"; Vicente Zanón Viquer, Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública, Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario "Dr. Peset" y Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública, Brom., Tox. y M. Legal, Universitat de València; José Luis Giménez Ferri, Diplomado Universitario en Enfermería y en Promoción de la Salud, Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública, Brom., Tox. y M. Legal, Universitat de València

La circunstancia del ingreso se asoció a la ME de forma estadísticamente significativa; así, los ingresos por causas IAME programados tuvieron una menor probabilidad de fallecer que los urgentes. La duración de la estancia también se relacionó significativamente con el riesgo de ME intrahospitalaria, siendo los ingresos entre 4 y 5 días de estancia los que mostraron menor riesgo; en cambio, los de 8 días o más presentaron la mortalidad más elevada. Se advirtió que el riesgo de ME hospitalaria era más alto cuanto mayor número de diagnósticos, así como cuanto más alta la puntuación del índice de Charlson, mayor probabilidad de *exitus*, siendo ambas asociaciones estadísticamente significativas. Por el contrario, el riesgo de ME fue superior en los que no habían sido sometidos a ningún procedimiento.

Por último, se ajustó un modelo de regresión logística multivariado para valorar conjuntamente los factores asociados con la ME hospitalaria según el análisis bivariado, así como las interacciones de edad por número de diagnósticos, edad por días de estancia y circunstancias del ingreso por días de estancia. Las variables que se asociaron de forma significativa con el *exitus* fueron: el sexo, la edad, el número de diagnósticos, el número de procedimientos, el índice de Charlson, las circunstancias del ingreso, los días de estancia y el grupo de IAME. En cuanto a la influencia del género, los hombres presentaron mayor riesgo que las mujeres, de modo que la probabilidad de fallecer en el hospital por una causa IAME en los hombres fue casi el doble que en las mujeres. El riesgo de ME fue superior en aquellos pacientes con un índice de Charlson de 2 o más puntos.

En el modelo de regresión, se incluyeron las interacciones de edad por número de diagnósticos, edad por días de estancia y circunstancias del ingreso por estancias, dado que fueron estadísticamente significativas. Por tanto, las asociaciones de la edad, días de estancia, número de diagnósticos y circunstancias del ingreso con la ME han de interpretarse teniendo en cuenta el efecto de la interacción significativa correspondiente. Por ejemplo, usando como referencia a los menores de 18 años con 1 o 2 diagnósticos alta (OR = 1.0), los pacientes de 18 a 34 años con 3 o 4 diagnósticos tuvieron un OR de 0.40, resultante de multiplicar el OR de tener 18-34 años (0.12) por el de presentar 3 o 4 diagnósticos (14.2) y por el de la interacción entre ambos (0.24).

### Discusión

Los resultados de nuestro estudio son similares a los obtenidos en los hospitales andaluces a partir de los datos de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria,<sup>15</sup> según los cuales, la letalidad media por causas evitables fue del 0.5%, atribuyéndose la mayor parte de las muertes hospitalarias evitables (clasificación de Holland) a la hipertensión y enfermedad vascular cerebral, y a la tuberculosis.

En los hospitales australianos, se estima que ocurren cada año hasta 14 000 defunciones prevenibles,<sup>16</sup> observándose, mediante la revisión de registros hospitalarios, que el 0.5% de las admisiones corresponden a muertes evitables. Si bien, estos datos no son comparables a los del presente estudio debido a que los autores han utilizado una metodología distinta.

Los resultados descritos a nivel poblacional en la Comunidad Valenciana<sup>10</sup> son análogos a los obtenidos en el presente trabajo de investigación a nivel hospitalario; sobre todo, en relación con la hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular y la tuberculosis como principales causas de ME.

Según el análisis multivariado, los hombres presentaron mayor riesgo de ME que las mujeres, al igual que ocurre en la Comunidad Valenciana<sup>10</sup>. El grupo de 18 a 34 años de edad fue el que menos ME hospitalaria mostró, mientras que los grupos de edad

**Tabla 1.** Lista de causas de mortalidad evitable seleccionadas. Indicadores de asistencia médica de la clasificación de Holland.

Categoría de IAME	Rango de edad	Código CIE-9
Tuberculosis	5 - 64	010 - 018, 137
Cáncer de cuello de útero	15 - 64	180
Cáncer de cuello y cuerpo de útero	15 - 54	179, 180, 182
Enfermedad de Hodgkin	5 - 64	201
Enfermedad reumática crónica de corazón	5 - 44	393 - 398
Enfermedades respiratorias	1 - 14	460 - 519
Asma	5 - 44	493
Apendicitis	5 - 64	540 - 543
Hernia abdominal	5 - 64	550 - 553
Colelitiasis y colecistitis	5 - 64	574 - 575.19, 576.1
Enfermedad hipertensiva/cerebrovascular	35 - 64	401 - 405/430 - 438
Fiebre tifoidea	5 - 64	002.0
Tos ferina	0 - 14	033
Tétanos	0 - 64	037
Sarampión	1 - 14	055
Osteomielitis y periostitis	1 - 64	730
Mortalidad maternal/perinatal	Todos/< 1 semana	630 - 676 /Todos

**Tabla 2.** Número de altas, casos de ME y letalidad para cada IAME en los hospitales de la Comunidad Valenciana durante 1994-95.

IAME	Número de altas (n = 106 540)	Casos (n = 617)	Letalidad (en %)
Enf. de Hodgkin	152	3 (0.5%)	1.97
HTA y ECV	3 664	283 (45.9%)	7.72
Tuberculosis	1 237	43 (7.0%)	3.47
Colelitiasis	4 707	22 (3.6%)	0.47
Cáncer de útero	516	17 (2.8%)	3.29
Maternal-perinatal	68 828	*222 (36.0%)	0.32
Hernia abdominal	6 913	11 (1.8%)	0.16
Asma	1 008	1 (0.2%)	0.09
Enf. respiratorias	11 149	9 (1.5%)	0.08
Apendicitis	7 578	3 (0.5%)	0.04
Cardiop.reumática	149	3 (0.5%)	2.01
Enf. infecciosas**	442	0 (0%)	0

\* 25 muertes maternas y 197 neonatales. \*\* Incluye: 30 de fiebre tifoidea, 108 tos ferina, 6 tétanos, 44 sarampión y 254 osteomielitis.  
HTA y ECV: hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular.

**Tabla 3.** Número de altas con criterios de IAME, casos de ME (y porcentaje) y estancias medias en los hospitales de la Comunidad Valenciana, 1994-95.

Hospital	Altas IAME (n = 106 540)	Casos (n = 617)	Estancia media ± DE	
			Casos	No casos
H18	8 336	109 (17.7%)	8.53 ± 14.5	6.7 ± 7.6
H1	3 515	84 (13.6%)	11.68 ± 19.1	9.28 ± 10.8
H14	4 238	81 (13.1%)	*13.45 ± 20.7	*4.0 ± 4.4
H16	5 778	48 (7.8%)	*12.18 ± 16.6	*5.56 ± 5.4
H15	9 163	39 (6.3%)	6.51 ± 11.0	4.77 ± 4.4
H17	4 100	28 (4.5%)	8.17 ± 19.6	4.33 ± 4.3
H7	5 519	27 (4.4%)	7.25 ± 9.4	5.21 ± 5.0
H12	3 583	26 (4.2%)	7.53 ± 9.4	5.0 ± 6.2
H8	4 642	23 (3.7%)	9.95 ± 13.9	4.38 ± 3.9
H4	4 323	22 (3.6%)	6.54 ± 8.9	4.2 ± 3.3
H2	7 327	17 (2.8%)	5.41 ± 5.7	11.0 ± 13.1
H13	20 010	16 (2.6%)	*32.0 ± 42.6	*5.3 ± 4.8
H9	1 992	16 (2.6%)	7.43 ± 7.3	4.3 ± 3.6
H5	3 961	14 (2.3%)	6.14 ± 13.9	4.27 ± 4.5
H11	2 820	12 (1.9%)	4.75 ± 3.7	3.86 ± 2.9
H3	2 109	12 (1.9%)	11.41 ± 14.4	5.32 ± 5.7
H6	2 821	10 (1.6%)	*21.22 ± 19.7	*4.72 ± 4.7
H10	479	10 (1.6%)	13.9 ± 18.9	4.68 ± 5.6
Otros	11 824	23 (3.7%)	6.43 ± 8.2	4.49 ± 4.4

DE: desviación estándar. \* Valor p < 0.05 mediante la prueba t

con mayor riesgo fueron los de más de 50 años y los menores de 18 años, lo cual, podría deberse a que son los dos grupos de edades más extremas de las estudiadas y por consiguiente, las más débiles biológicamente. Además, como tuvieron un com-

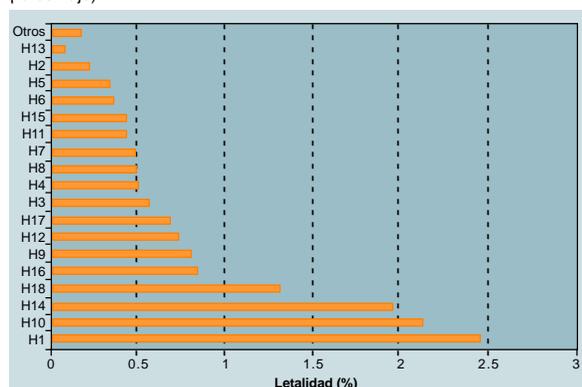
**Tabla 4.** Distribución de la ME en los hospitales de la Comunidad Valenciana según las variables derivadas del CMBD.

Variable	Casos	No casos	Riesgo relativo	IC al 95%	$\chi^2$	Valor p
<b>Año de alta</b>						
1994	305	51 090	1.00			
1995	312	54 833	0.95	0.81 - 1.12	0.35	0.55
<b>Sexo</b>						
Hombre	350	21 072	1.00			
Mujer	266	84 830	0.19	0.16 - 0.22	519.6	< 0.001
<b>Grupo de edad</b>						
< 18 años	207	17 116	1.00			
18-34 años	47	64 522	0.06	0.04 - 0.08	556.2	< 0.001
35-49 años	110	14 928	0.61	0.49 - 0.77	17.83	< 0.001
50-64 años	253	9 357	2.20	1.84 - 2.64	76.11	< 0.001
<b>Residencia</b>						
Alicante	233	40 016	1.00			
Castellón	71	13 310	0.92	0.70 - 1.19	0.42	0.51
Valencia	263	49 104	0.92	0.77 - 1.10	0.86	0.35
<b>Ingreso</b>						
Urgente	574	90 533	1.00			
Programado	43	15 386	0.44	0.32 - 0.60	28.3	< 0.001
<b>Días de estancia</b>						
< 4 días	282	49 455	1.00			
4-7 días	122	38 920	0.55	0.45 - 0.68	31.2	< 0.001
≥ 8 días	210	17 544	2.09	1.75 - 2.49	68.5	< 0.001
<b>Diagnósticos</b>						
1 o 2	214	87 774	1.00			
3 o 4	217	15 634	5.63	4.66 - 6.79	411.8	< 0.001
5 o más	186	2 515	28.31	23.35 - 34.33	2 633	< 0.001
<b>Procedimientos</b>						
Ninguno	372	2 221	1.00			
1	42	41 464	0.06	0.04 - 0.08	544.4	< 0.001
2 o más	203	42 240	0.29	0.24 - 0.34	229.6	< 0.001
<b>Charlson</b>						
0	514	103 639	1.00			
1	56	1 828	6.02	4.59 - 7.91	212.6	< 0.001
2 o más	42	461	16.92	12.51 - 22.89	584.7	< 0.001

portamiento no uniforme, se utilizó en la regresión múltiple con dichos tramos de edad.

El número de diagnósticos por paciente se mostró como un buen indicador general para predecir la ME, de forma que la presencia de un mayor número de diagnósticos se asoció a un riesgo más elevado, lo cual es consistente con los resultados de otros autores<sup>17</sup> respecto del valor predictivo del número de diagnósticos para la mortalidad. Respecto de la duración de la estancia, hay que destacar que entre los pacientes que ingresaron de forma urgente, mostraron mayor riesgo aquellos que tuvieron una estancia corta, durante menos de 4 días. Este dato sugiere una mayor gravedad al ingreso de los casos urgentes. El índice de Charlson perdió gran parte de la significación estadística en el análisis multivariante, apoyando los resultados de diversos estu-

Tasas de letalidad IAME de los hospitales de la Comunidad Valenciana (en porcentaje).



dios,<sup>18,19</sup> los cuales han encontrado que la comorbilidad determinada a partir de datos administrativos tiene un valor predictivo limitado para la mortalidad.

Probablemente, las principales limitaciones del estudio provienen del hecho de que la fuente de los datos es el CMBD. Los problemas potenciales de calidad en la cumplimentación del CMBD pueden sesgar nuestros resultados, fundamentalmente aquellos relacionados con la selección del diagnóstico principal y con la exhaustividad en el registro de los diagnósticos, así como con la variabilidad de las pautas de codificación entre hospitales, que pueden haber dado lugar a sesgos de mala clasificación, especialmente problemáticos en la construcción del índice de Charlson. En este sentido, es necesario destacar que todos los diagnósticos en los que se ha basado nuestro estudio fueron codificados con la clasificación internacional de enfermedades, 9ª revisión, modificación clínica (CIE-9-MC), por lo que no existen fuentes de variación artificiales o sesgos derivados de un cambio de clasificación, tan frecuentes en los estudios de mortalidad.

Según un estudio en el que se analizaba de forma automatizada la calidad de la información administrativa y clínica del CMBD correspondiente al año 1994 de 20 hospitales del Servei Valencià de Salut,<sup>20</sup> se observó que contiene escasos errores en las variables administrativas, con excepción de la residencia, pero presenta importantes problemas de volumen y especificidad de la información clínica, así como una alta variabilidad en su cumplimentación y calidad en diferentes hospitales. Por tanto, el CMBD parece tener problemas de calidad en las variables críticas para los sistemas de ajuste de riesgos que permitan comparar la eficiencia y la calidad de los hospitales y servicios hospitalarios.

Las tasas de letalidad global por causas evitables IAME en los distintos hospitales de la Comunidad Valenciana durante el periodo del estudio mostraron notables diferencias. Además, estos índices de letalidad se supone que aumentarían si el denominador utilizado, altas, fuera sustituido por el de pacientes, una vez eliminadas las readmisiones por el mismo proceso. Esto último no fue posible llevarlo a cabo debido a que nuestros datos derivados del CMBD de los hospitales de la Comunidad Valenciana carecían del número de historia clínica, con el fin de preservar la confidencialidad de la información en cuanto a la identificación de los pacientes. Otro factor que puede afectar a la letalidad sería la característica social de que en muchas poblaciones existe la tendencia de ir a fallecer al domicilio, por lo que sería conveniente realizar estudios poblacionales con información referida a ingresos hospitalarios, para evitar este posible sesgo.

En cuanto a la comparación de las tasas de mortalidad hospitalarias, es preciso tener en cuenta que la variabilidad de la mortalidad observada entre los distintos hospitales puede ser muy grande,<sup>21</sup> que el control de los sesgos derivados de las distintas características del hospital y de los pacientes en él atendidos es muy complejo<sup>22</sup> y que diversos estudios<sup>18,23-26</sup> demuestran la necesidad de ajustar por la severidad al ingreso de los pacientes. También hay que considerar que las tasas de morbilidad poblacionales pueden ser más altas en unas áreas que en otras y presionar para que haya mayor probabilidad de ingreso por estas causas.

Por consiguiente, las tasas de mortalidad hospitalaria no ajustadas pueden reflejar principalmente diferencias en la casuística de los pacientes ingresados y no tanto diferencias en la calidad asistencial. Según un estudio de Dubois et al.,<sup>24</sup> los hospitales con mayores niveles de mortalidad atienden a pacientes más severamente enfermos, aunque estos hospitales también podrían prestar una peor asistencia. La proximidad del hospital y, sobre todo, la forma de acceso a los servicios, sea a través de urgencias o de

la asistencia primaria, tienen trascendencia sobre las probabilidades de fallecer, así como las características del hospital: su volumen asistencial,<sup>27</sup> su política de altas respecto de los pacientes terminales, el grado de complejidad de los servicios que proporciona o el tipo y número de personal asistencial.

En el mismo sentido que ha señalado algún autor,<sup>23</sup> dado que no es factible monitorizar de cerca a todos los hospitales en todo momento, se puede proponer un método de cribaje para hospitales basado en una tasa de ME hospitalaria ajustada por diversos factores como la edad, procedencia del paciente e índice de *case-mix*, para identificar a los hospitales que deben ser monitorizados de forma exhaustiva, seleccionando aquellos con mayores tasas que las predichas.

La vigilancia de la ME puede constituir un control de calidad sobre el rendimiento del proceso asistencial<sup>7</sup> y los índices de ME

hospitalaria pueden servir no sólo para evaluar la calidad de la atención sanitaria proporcionada dentro sino también fuera del hospital.<sup>21</sup>

Recepción: 14/8/2002 - Aprobación: 15/11/2002

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



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

## Virus de la coriomeningitis linfocitaria: nuevo teratógeno fetal

*The University of Arizona College of Medicine, Arizona Health Sciences Center, Tucson, 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)



Leslie L. Barton, Columnista Experta de SIIC  
Professor of Pediatrics, Director, Pediatric Residency Program, The University of Arizona College of Medicine, Arizona Health Sciences Center, Tucson, EE.UU.

### Abstract

Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) is a human zoonosis caused by a rodent-borne arenavirus. It has been associated with both postnatal, as well as in-utero, infection in man. Human infection is acquired after inhalation, ingestion or direct contact with the virus found in the urine, feces and saliva of infected mice, guinea pigs, and hamsters. Congenital LCMV infection should be a diagnostic consideration for infants and children who have chorioretinitis, microcephaly or macrocephaly, hydrocephalus, intracranial calcifications, or nonimmune hydrops fetalis. The diagnosis is made serologically via commercially available immunofluorescent antibody testing. Differentiation of congenital LCMV infection from congenital toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex virus, enterovirus, human parvovirus B19 and syphilis should be made. Further research is necessary to determine the prevalence of this infection in human and rodent populations and to prospectively delineate the spectrum of congenital infection and its consequences. The medical profession, as well as veterinarians and pet shop owners, must educate the public regarding the hazard that wild, pet and laboratory rodents pose to pregnant women.

El virus de la coriomeningitis linfocitaria (VCML) es un arenavirus que afecta a los roedores y ha sido causa de enfermedad humana epidémica y esporádica. La infección puede ser sintomática o asintomática, y fue documentada en neonatos, niños y adultos. A pesar de que el virus se aisló inicialmente en 1933 de una mujer con encefalitis,<sup>1</sup> sólo en 1955, en Inglaterra, se reconoció la presentación congénita en un recién nacido.<sup>2</sup> Tuvieron que transcurrir 37 años más antes de que el diagnóstico de esta entidad fuera efectuado en los Estados Unidos. Aunque la enfermedad no es de comunicación obligatoria, es de conocimiento de la autora que esta forma de presentación ya ha sido diagnosticada aproximadamente en 50 niños en todo el mundo.<sup>3</sup> En los Estados Unidos, se informaron casos de infectados en forma congénita

en todas las regiones del país (este, oeste, medio oeste, norte y sur). Los errores de diagnóstico iniciales fueron frecuentes a causa de la confusión con los otros miembros mejor conocidos del grupo «TORCH» de patógenos, que incluye agentes de la toxoplasmosis y la rubéola, citomegalovirus y herpes simplex.

### La infección adquirida por VCML

Un tipo de ratones crónicamente infectados (*Mus musculus*), así como hamsters sirios infectados (*Mesocricetus aureus*) y, tal vez, macacos son las principales especies de importancia epidemiológica para la infección por VCML humana.<sup>4</sup> Ratones salvajes infectados en el útero con VCML durante la viremia materna no consiguen desarrollar una respuesta inmunológica efectiva. Permanecen asintomáticos y liberan el virus por saliva, secreciones nasales, semen, leche, orina y heces. Hamsters infectados manifiestan viremia y viruria con efectos variables sobre su propia salud. Los cobayos en general mueren cuando son infectados con el virus, después de haber excretado grandes cantidades del agente infeccioso a través de la orina. Las ratas se infectan pero no padecen viremias crónicas; su relación con la transmisión a seres humanos continúa mal definida.

La infección humana posterior al parto acontece luego de la inhalación del virus desde el aire respirado o a través del contacto directo con fómites contaminados. A continuación de la replicación localizada del virus y la diseminación al sistema reticuloendotelial, sobreviene la viremia. La forma asintomática ocurre en alrededor de un tercio de los individuos, mientras que la mitad de los restantes desarrolla una enfermedad del sistema nervioso central (SNC). A pesar de que la infección clásica por VCML es bifásica, con sintomatología generalizada similar a la influenza, y seguida por anomalías del SNC, los síntomas neurológicos pueden presentarse sin pródromos o directamente no tener lugar. La meningitis aséptica y la meningoencefalitis han sido las manifestaciones más frecuentemente identificadas del SNC.<sup>5</sup> Los síndromes neurológicos adicionales de la infección por VCML adquirida incluyen mielitis transversa, compromiso del octavo par craneano, síndrome de Guillain-Barré e hidrocefalia transitoria o permanente.<sup>6</sup> Además, la faringitis, neumonitis, miocarditis,

parotiditis y dermatitis están bien documentadas.<sup>7</sup> Los casos fatales han sido raros.

Los hallazgos de laboratorio más concluyentes en la forma adquirida de esta afección son los que se identifican en la fórmula del líquido cefalorraquídeo (LCR). No son infrecuentes la pleocitosis mononuclear que oscile entre 30 y 8 000 células con concentración de la glucosa normal o disminuida y las proteínas moderadamente elevadas. Se informó un caso de pleocitosis eosinofílica del LCR. También se pueden presentar leucopenia, trombocitopenia y niveles levemente elevados de enzimas hepáticas, especialmente durante la fase inicial de la infección. Raramente se han descrito infiltrados pulmonares. Debido a las manifestaciones proteiformes y a las anomalías de laboratorio inespecíficas de la infección adquirida, la clasificación nosológica correcta final está basada en la detección de anticuerpos tipo inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) en muestras de sueros de individuos que cursan la infección en agudo y en convalecientes. Aunque el aislamiento del virus es posible, en la práctica no se realiza. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar el ARN del VCML ha sido empleada solamente en estudios de investigación.

### Infección congénita por el VCML

La infección transplacentaria por el VCML indudablemente acontece durante el período de viremia materna, a pesar de que el contagio durante el parto no pudo excluirse con certeza en el neonato del primer caso informado en la literatura.<sup>2</sup> De los aproximadamente 50 niños que han sido documentados por infección congénita debida a este virus, hubo dos grupos de gemelos.<sup>3,8</sup> Desgraciadamente, no están disponibles ni la historia clínica completa, ni los datos clínicos y de laboratorio de todos esos niños y sus madres. Se pueden intentar varias generalizaciones, sin embargo. La enfermedad materna sintomática ocurrió en primer lugar durante el primer y segundo trimestre, y estuvo presente en cerca de dos tercios de las mujeres embarazadas. La mitad de ellas admitió la exposición a los roedores durante el embarazo. Las viviendas donde las madres residían eran casas de fincas, casas rodantes, departamentos ruinosos en el centro superpoblado de grandes ciudades y residencias privadas.

La coriorretinitis ha sido la más frecuente manifestación detectada en niños infectados sintomáticos.<sup>3,9</sup> Alrededor del 90% de los niños han tenido coriorretinitis con cicatrización o sin ella; y también fueron observados atrofia óptica, nistagmo, esotropía, microftalmia y cataratas.

Se describieron hidrocefalia o calcificaciones intracraneanas periventriculares en aproximadamente el 90% de los niños enfermos, lo que las convirtió en la segunda entidad más común.<sup>3,10</sup> Tanto la microcefalia como la macrocefalia han sido identificadas previamente. Las secuelas neurológicas incluyeron parálisis cerebral, retardo mental, convulsiones y disminución de la agudeza visual. Es interesante hacer notar que los déficit auditivos fueron infrecuentes.

Raramente se registraron los signos y síntomas sistémicos de la infección neonatal, aunque la información disponible es incompleta. La hepatoesplenomegalia se documentó en solamente dos de los cincuenta niños; uno de ellos tenía hiperbilirrubinemia, y trombocitopenia el otro.

La patogenia de la infección congénita por VCML puede involucrar la lesión mediada por células T y B. El examen patológico de dos niños infectados por esta vía reveló infiltración linfocítica, edema perivascular, neuronólisis y cerebromalacia.<sup>11</sup> La infección intracraneana por el agente viral en los ratones adultos ha llevado a la localización del virus en las células del epéndimo. Esto puede explicar la estenosis del acueducto y la hidrocefalia que se verifica en seres humanos.

### Diagnóstico diferencial de la infección congénita por VCML

Un número de claves clínicas, además del registro de la historia de contacto con roedores, es de importante valor para ayudar al diagnóstico de la infección congénita. Por ejemplo, los niños con síndrome de rubéola congénita sintomática o citomegalovirus congénito en general presentan también, inicialmente o a continuación, compromiso del octavo par craneano, un hallazgo raro

en esta entidad. Los neonatos con infección por citomegalovirus sintomático también presentan con frecuencia hepatoesplenomegalia, que no fue común en pacientes con el virus de la coriomeningitis. Más aun, la rubéola congénita ha sido asociada a retinopatía distintiva «sal y pimienta», cataratas y enfermedad cardíaca. Nosotros, así como otros autores anteriormente, hemos encontrado que el diagnóstico diferencial más difícil está entre la toxoplasmosis congénita y la infección por VCML. Una característica diferencial es la distribución de las calcificaciones intracraneanas: en la primera tienden a ser difusas, mientras que en la segunda tienden a ser periventriculares, como en la infección congénita por citomegalovirus. Un informe reciente de hidrocefalia fetal no inmunológica en asociación con infección por VCML congénita asegura que este agente debería ser una consideración importante cuando la entidad es diagnosticada en conjunto con el más frecuente parvovirus humano B19.

La infección congénita por VCML es identificada en general, tal como la enfermedad adquirida, por mediciones serológicas, empleando anticuerpos marcados con inmunofluorescencia. El aislamiento del virus hasta la actualidad no ha sido exitoso. El examen con anticuerpo marcado con inmunofluorescencia, que mide tanto IgM como IgG, está disponible en el comercio y es mucho más sensible que la fijación del complemento y el examen de anticuerpos neutralizantes.<sup>12,13</sup> Se efectúa un ensayo por inmunoabsorción ligada a una enzima (ELISA) que mide tanto IgM como IgG, en los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Más recientemente, las técnicas de PCR han sido utilizadas para detectar ARN de VCML en un niño infectado, abriendo las posibilidades para el diagnóstico previo y posterior al nacimiento.

El tratamiento antiviral específico de la forma congénita, tanto como de la forma adquirida, no ha sido todavía realizado. La ribavirina se empleó exitosamente frente a otros arenavirus y es motivo de consideración.<sup>14</sup>

### Conclusiones

En resumen, la infección por VCML es una afección teratogénica subdiagnosticada. No hay un tratamiento aprobado de ninguna de sus dos formas de presentación, congénita o adquirida. Además, la prevención de las secuelas de la infección intrauterina solamente puede lograrse a través de la prevención de la infección en las mujeres embarazadas. Esta no es una infección limitada geográficamente; ha sido hallada en roedores y seres humanos en Inglaterra, Alemania, Lituania, Francia, España, tanto como en las Américas. Las embarazadas deben ser instruidas para que eviten el manipuleo de basura donde habitan roedores o de los roedores domésticos luego de una limpieza general. Si debieran ser manipulados (como por ejemplo en el laboratorio) sería indispensable indicar exámenes serológicos centinelas de colonias, y uso de guantes y máscaras. La educación del público por los médicos, veterinarios y los dueños de las tiendas de animales es imperativa. Ha llegado el momento de llevar a cabo investigaciones prospectivas, multiinstitucionales y, tal vez, multinacionales, del alcance y la extensión de la infección congénita por VCML.

Recepción: 21/8/2003 - Aprobación: 22/9/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



# Citoquinas y patogénesis del edema macular diabético

Department of Ophthalmology, Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University, Tokio, Japón



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



Hideharu Funatsu, Columnista Experto de SIIC  
Assistant Professor Diabetic retinopathy, Vitreoretinal disease, Tokyo Women's Medical University, Tokio, Japón

## Abstract

Diabetic macular edema (DME) is the leading cause of visual loss in diabetic patients and is characterized by accumulation of extracellular fluid in the retina. The most important mechanism involved is breakdown of the blood-retinal barrier (BRB), which is likely to be due to changes of tight junction proteins, including occludin and the zonula occludens proteins. Hyperglycemia and retinal ischemia stimulate the synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin-6 (IL-6). Both the aqueous humor and vitreous fluid levels of VEGF and IL-6 are significantly elevated in patients who have DME when compared with non-diabetic patients. Vascular permeability factors, including VEGF and IL-6, may act directly on endothelial cell tight junctions to decrease their protein content or increase phosphorylation. Either or both of these changes may lead to increased paracellular permeability. The specific molecules that are allowed to move through intercellular junctions may depend on the particular vascular permeability factor involved, as well as its concentration, duration of action, and interaction with other factors. Defining the molecular mechanisms of DME will be critical for the development of specific therapy.

El edema macular diabético (EMD) es la causa más frecuente de deterioro de la agudeza visual en pacientes diabéticos.<sup>1</sup> Se ha planteado la hipótesis de que el EMD se relaciona con la rotura de la barrera hematorretiniana (BHR) y posterior filtración de líquido intrarretiniano a partir de capilares retinianos anormales y microaneurismas, así como de la secreción de factores de permeabilidad vascular hacia el vítreo, desde la retina.<sup>2,3</sup> En particular, el EMD se produce por filtración de agua, albúmina y lípidos, con acumulación de exudados lipídicos y líquido intrarretiniano. La angiografía fluoresceínica (AF) demuestra la tinción de paredes vasculares y la filtración a partir de vasos retinianos adyacentes a las áreas isquémicas de la retina, lo que sugiere que podría estar involucrado un agente difundible liberado por el tejido retiniano isquémico. Sin embargo, la patogénesis del EMD permanece incierta.

Estudios recientes demostraron que el factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) causa cambios conformacionales en las uniones estrechas de las células vasculares endoteliales de la retina<sup>4</sup> y tiene un papel fundamental en el aumento de la permeabilidad vascular en los ojos de los diabéticos.<sup>2</sup> Muchos de los efectos del FCVE están mediados por otros factores y los eventos que inducen la producción de FCVE también pueden iniciar una cascada de factores, pero no está claro cómo ocurre. La interleuquina-6 (IL-6) es una citoquina multifuncional que en forma indirecta puede causar aumento en la permeabilidad vascular al inducir la expresión de FCVE,<sup>5</sup> o puede aumentar la permeabilidad vascular en forma directa.<sup>6</sup>

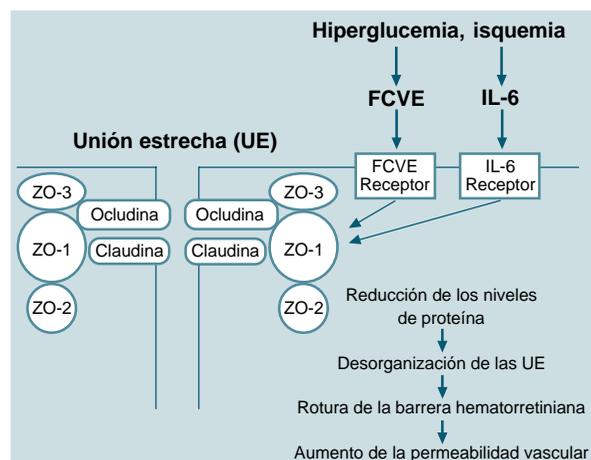
Nosotros hemos informado con anterioridad que tanto los niveles de FCVE como de IL-6 en el humor acuoso se correlacionan con la gravedad de la retinopatía diabética, el grado de los trastornos del fondo de ojos, y la gravedad del EMD.<sup>7,8</sup> Los niveles de FCVE en el vítreo y el acuoso pueden relacionarse entre sí, pero

no son equivalentes. En la presente revisión se demuestra que la IL-6 está involucrada en la exacerbación del EMD junto con el FCVE, que se considera es el factor más potente en la promoción del aumento de la permeabilidad vascular.

## Componentes moleculares de la barrera hematorretiniana

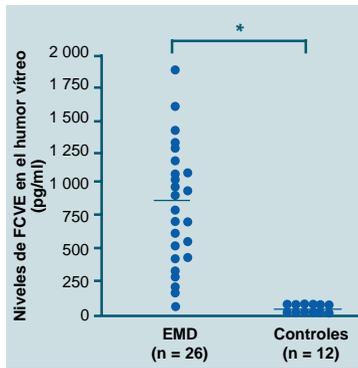
La integridad de la BHR interna es un componente importante de la función visual normal y su interrupción es una característica del EMD. Hace tiempo se reconoció que la barrera funcional está a nivel de las uniones estrechas entre las células endoteliales adyacentes, ya que el endotelio vascular de la retina tiene muy pocas vesículas involucradas en el transporte de líquido. La comprensión de los factores celulares y moleculares que conforman la BHR es por lo tanto importante para la comprensión de la patogénesis del EMD. Estudios recientes demostraron que las uniones estrechas funcionales del endotelio vascular están constituidas por un ensamblaje único de proteínas.<sup>9</sup> Dos familias de proteínas (las familias de la ocludina y de la claudina) atraviesan la membrana plasmática, mientras que otras proteínas involucradas se localizan en el citoplasma periférico (figura 1).<sup>9</sup> La ocludina y la claudina limitan el flujo de líquido entre las células endoteliales. Otras proteínas, incluidas las de la zónula de oclusión (ZO)-1, ZO-2, y ZO-3, se piensa que organizan las uniones estrechas a través de los dominios de interacción de múltiples proteínas. La ocludina se une a ZO-1, mientras que la ZO-3 se une a ZO-1 y a ocludina. Actualmente no está claro cómo interactúan las proteínas de las uniones estrechas o cómo influyen físicamente en el flujo paracelular de moléculas. Sin embargo, se demostró que estas proteínas cambian en respuesta a condiciones que alteran la permeabilidad vascular. Estudios recientes revelaron que el contenido de ocludina de las uniones estrechas entre las células endoteliales retinianas está reducido en la diabetes experimental, que además causa desorganización de las proteínas de las uniones estrechas en las arteriolas y capilares de la retina.<sup>10</sup> Más aun, el FCVE y la IL-6 inducen cambios similares en la expresión de estas proteínas,<sup>11,12</sup> así como incremento de la per-

Figura 1. Diagrama de los cambios en las uniones estrechas en respuesta al factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) e interleuquina-6 (IL-6). ZO: zónula de oclusión, BHR: barrera hematorretiniana.

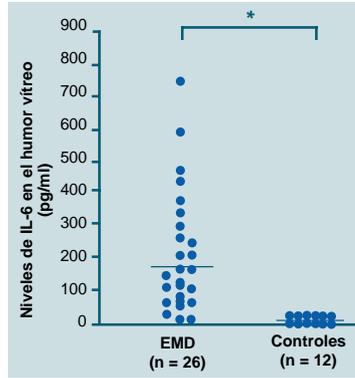


Participó en la investigación: Hidetoshi Yamashita, Ophthalmologist (Professor and Chairman), Department of Ophthalmology and Visual Science

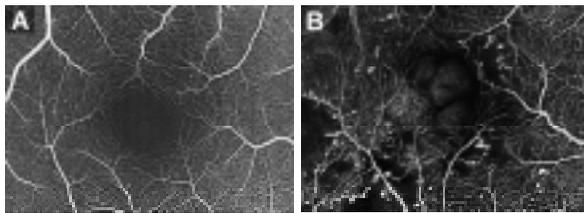
**Figura 2A.** Niveles de FCVE en el humor vítreo de pacientes controles no diabéticos y pacientes con EMD ( $p < 0.0001$ ).



**Figura 2B.** Niveles de IL-6 en el humor vítreo en pacientes controles no diabéticos y pacientes con EMD ( $p < 0.0001$ ).



**Figura 3.** A: Angiografía fluoresceínica con oftalmoscopio de examinación láser. Control normal. B: Agrandamiento de la zona avascular foveal y de las regiones intercapilares en el EMD.

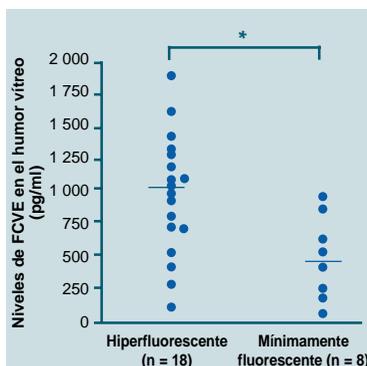


meabilidad vascular. Por lo tanto, parece ser posible que el EMD se deba fundamentalmente al incremento de la permeabilidad vascular causado por las acciones de FCVE e IL-6 en las proteínas de las uniones estrechas del endotelio vascular.

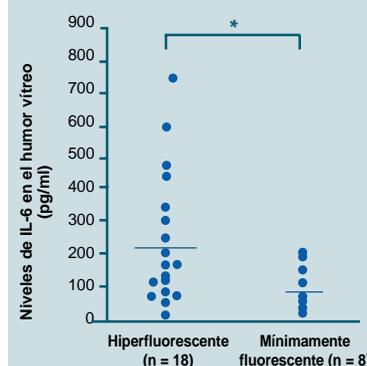
**Niveles de factor de crecimiento vascular endotelial e interleuquina-6 en el acuoso y el vítreo**

Los niveles de IL-6 y FCVE en el acuoso no sólo se correlacionan con la gravedad de la retinopatía diabética o el grado de alteraciones en el fondo de ojos, como las hemorragias retinianas y los exudados duros, sino también con la gravedad del EMD.<sup>7,8</sup> Además, los niveles de IL-6 en el acuoso se correlacionan en forma significativa con los niveles de FCVE,<sup>7,8</sup> mientras que las concentraciones tanto de FCVE como de IL-6 son superiores en el humor acuoso que en el plasma.<sup>7,8</sup> Los análisis de regresión logística demostraron que los niveles de FCVE, IL-6 y proteínas en el acuoso se asocian con las exacerbaciones del EMD luego de la cirugía de catarata.<sup>25</sup> Más aun, los niveles de FCVE e IL-6 en el vítreo están elevados en forma significativa en pacientes con EMD, al compararlos con pacientes no diabéticos, no sólo en términos absolutos, sino también luego de ajustar al nivel de proteínas totales en el vítreo (figuras 2A y 2B).<sup>13</sup> Al igual que en el caso del humor acuoso, hay una correlación significativa entre los niveles vítreos de IL-6 y los de FCVE.

**Figura 4A.** Niveles de FCVE en el humor vítreo en pacientes con EMD hiperfluorescente y mínimamente fluorescente ( $p = 0.0008$ ).



**Figura 4B.** Niveles de IL-6 en el humor vítreo en pacientes con EMD hiperfluorescente y mínimamente fluorescente ( $p = 0.0038$ ).



También se informó que el FCVE es expresado por un número de células retinianas<sup>14,15</sup> y que la síntesis intraocular es la que contribuye en forma principal a los altos niveles vítreos de FCVE observados en pacientes con retinopatía diabética proliferativa.<sup>16,17</sup> También se sabe bien que el FCVE causa un incremento marcado de la permeabilidad vascular<sup>18,19</sup> y que el aumento de FCVE en el vítreo produce disminución de la ocludina, que puede ser responsable del aumento de la permeabilidad vascular retiniana en pacientes con EMD.<sup>4</sup> Sin embargo, el mecanismo subyacente al aumento de la producción de FCVE es desconocido. Como se sabe que la producción de FCVE es regulada en forma positiva por la isquemia retiniana, productos finales de glucosilación, proteinquinasa C $\beta$  y factor de crecimiento tipo insulina-1 (FCTI-1),<sup>14,20-22</sup> parecería que los cambios en las otras citoquinas promoverían la expresión de FCVE.

**Interleuquina-6**

La hiperglucemia estimula la síntesis y la secreción de IL-6 por los monocitos humanos periféricos *in vitro*.<sup>23</sup> La hipoxia además induce la expresión de IL-6, probablemente a través de la activación del sitio del factor nuclear IL-6.<sup>24</sup> Además, se demostró que la IL-6 induce un aumento en la permeabilidad endotelial *in vitro*, secundario a la redistribución de filamentos de actina y a cambios morfológicos de las células endoteliales.<sup>6</sup> Más aun, la capacidad del FCVE de incrementar la permeabilidad vascular sugiere que el aumento de la producción de FCVE inducido por IL-6 podría contribuir al EMD. Se sugirieron las siguientes posibilidades: 1) tanto el FCVE como la IL-6 pueden causar en forma directa un incremento en la permeabilidad vascular; 2) la IL-6 puede indirectamente incrementar la permeabilidad vascular a través de la regulación positiva del FCVE, y 3) el FCVE sólo puede causar aumento de la permeabilidad vascular, y los altos niveles vítreos de IL-6 se relacionarían con hiperglucemia, sin que influya en la permeabilidad vascular. Por lo tanto, es necesario realizar más investigaciones para aclarar la interacción ocular entre IL-6 y FCVE, así como el papel de la IL-6 en la patogénesis del EMD.

**Patogénesis del edema macular diabético**

La rotura de la BHR ha sido reconocida hace mucho como importante en la presentación y progresión del EMD. La AF demuestra la tinción de las paredes vasculares y la filtración a partir de los vasos retinianos adyacentes a las áreas de isquemia de la retina (figura 3), lo que sugiere que habría un agente difundible liberado por el tejido retiniano isquémico.

Tanto la hiperglucemia como la isquemia retiniana pueden inducir sobreexpresión de IL-6 y FCVE. Se ha sugerido que el agrandamiento de la zona foveal avascular y de las áreas intercapilares puede producir isquemia e hipoxia retiniana localizada con reducción de la función celular. Más aun, los niveles de FCVE e IL-6 en el vítreo pueden variar con respecto al patrón de filtración de fluoresceína en pacientes con EMD.<sup>13</sup> Los niveles vítreos de FCVE e IL-6 son significativamente mayores en el EMD hiperfluorescente que en el EMD mínimamente fluorescente (figuras 4A y 4B).

En pacientes con EMD, la rotura de la BHR produce filtración de líquido intrarretiniano de los capilares retinianos anormales, y la detección de hiperfluorescencia en la AF refleja marcada filtración de fluoresceína asociada con la rotura de la BHR, mientras que un EMD mínimamente fluorescente representa una fase o estadio diferente de la enfermedad. Es posible que el EMD mínimamente fluorescente sea una fase más precoz de la enfermedad, o puede representar la respuesta al tratamiento. Al clasificar el EMD de acuerdo con el patrón de filtración de fluoresceína observado por AF hemos demostrado que los niveles de FCVE y de IL-6 en el vítreo eran mayores en pacientes con más permeabilidad vascular.

Si se asume que factores de permeabilidad

vascular, como el FCVE o la IL-6, actúan directamente en las uniones estrechas de las células endoteliales, disminuyendo el contenido de proteínas o aumentando su fosforilación, entonces cada uno o ambos efectos son capaces de aumentar la permeabilidad paracelular. Las moléculas específicas que pueden pasar a través de las uniones intercelulares dependen del factor de permeabilidad vascular involucrado, así como de su concentración, duración de acción, e interacción con otros factores.

### Conclusiones y perspectivas

El EMD es una de las principales causas de pérdida visual en pacientes diabéticos.

El tratamiento actual es empírico y desafortunadamente suele ser inefectivo. Hay evidencia que sugiere que las anomalías de la

IL-6 pueden tener una función en la patogénesis del EMD, junto con el FCVE, pero no se sabe con certeza cuál es el papel de la IL-6 en el proceso ni la manera en que interactúa con otros factores. La definición de los detalles de los mecanismos moleculares involucrados en diferentes procesos del EMD será de importancia para la elaboración de agentes terapéuticos útiles.

Recepción: 2/2/2004 - Aprobación: 25/2/2004

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



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

## Impacto de los polimorfismos de las glucoproteínas plaquetarias sobre la enfermedad coronaria

Centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers, Poitiers, Francia



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



Luc Christiaens, Columnista Experto de SIIC

Doctor, Cardiology, Département medico-chirurgical de Cardiologie, Centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers, Francia

### Abstract

Myocardial infarction is usually the consequence of intravascular thrombus formation superimposed upon ruptured plaque in a coronary artery. Platelets plays a pivotal role in the initiation and thrombus formation. A lot of conflicting studies have evaluated the relations between various platelet glycoprotein polymorphisms implicated in the platelet aggregability and the occurrence of coronary arterial occlusive disorders. In this review, we highlight the clinical and therapeutic impact of several platelet glycoprotein polymorphisms (GP IIIa, GP Ia, GP Iba, GP VI). The GP IIIa P1A1/A2 polymorphism influence the platelet receptor for fibrinogen, the platelet activation process and then could modify the thrombogenicity of platelets, the response to the antiplatelet effect of aspirin, the efficacy of statin therapy and the risk of adverse event after angioplasty. The impact of the GP IIIa P1A1/A2 polymorphism on the occurrence of ischemic cardiovascular disease is probably weak in the general population but more obvious in the minority of men homozygous P1A2/A2. The GP Ia C807T polymorphism influence the platelet receptor for collagen and is not associated with an increased risk of myocardial infarction or adverse event after coronary stenting. Several platelet GP Iba polymorphisms may influence the functional receptor for Von Willebrand factor and contribute to the development of intracoronary thrombosis. Despite numerous studies, the real impact of platelet glycoprotein polymorphisms is still unclear for such multifactorial and multigenic diseases as myocardial infarction or coronary artery disease.

### Introducción

La enfermedad coronaria es una de las causas principales de enfermedad y muerte. La mayoría de los síndromes coronarios agudos son consecuencia de la formación de trombos intravasculares sobreimpuestos a la rotura o erosión de una placa

en las arterias coronarias. La glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa es un receptor de membrana con un papel principal en la adhesión plaquetaria y, básicamente, en la formación del trombo.<sup>1</sup> Desde el primer informe del alelo P1A2 como factor de riesgo para la enfermedad coronaria,<sup>2</sup> estudios numerosos y contradictorios evaluaron la asociación entre los polimorfismos de esta glucoproteína y la trombosis arterial. En esta revisión, señalamos lo que conocemos acerca de la hipótesis de que los polimorfismos en diferentes glucoproteínas plaquetarias (GP) (IIIa, Ia, Iba y VI) incrementan el riesgo de infarto miocárdico o enfermedad cardiovascular isquémica.

### Polimorfismo de la glucoproteína plaquetaria GP IIb/IIIa P1A1/P1A2

La glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa es un miembro de la familia de las integrinas, moléculas adhesivas que mediante la unión con el fibrinógeno y el factor de Von Willebrand, promueven la agregación y la trombosis.<sup>3,4</sup> El complejo GP IIb/IIIa constituye el receptor del fibrinógeno, cuyo engranaje representa la vía final común para la agregación plaquetaria.<sup>5</sup> Cuantitativamente es la más abundante y funcionalmente es la más importante de las integrinas en las plaquetas. El polimorfismo P1A1/P1A2, también llamado HPA-1a/HPA-1b, resulta de una sustitución de leucina (alotipoA1) en prolina (alotipoA2) en la posición 33 de la subunidad β3 de la GP IIb/IIIa.<sup>6</sup> El alelo más común P1A1 se encuentra en aproximadamente el 75% al 80% de la población de raza blanca y el alelo P1A2 en el 15% al 20%, con cerca de un 2% de portadores homocigotas P1A2/A2.<sup>7,8</sup>

### Impacto del polimorfismo P1A1/P1A2 sobre el proceso trombótico in vitro

Estudios sobre los mecanismos por los cuales el P1A2 podría contribuir a la trombosis arterial informaron resultados contradictorios: en 1999, Feng y colaboradores demostraron un pequeño pero significativo aumento de la agregabilidad plaquetaria asociada con el alelo P1A2 de una forma dependiente de la dosis génica. En ese estudio, la agregabilidad plaquetaria fue evaluada *in vitro* mediante agregometría e inducida por epinefrina.<sup>9</sup> El alotipo P1A2

Participó en la investigación: Laurent Macchi, Medicine doctor, Service d'Hématologie Centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers, France

**Tabla 1.** Estado de PI<sup>A2</sup> y riesgo de infarto miocárdico.

Autor (ref.)	Población de los grupos (n)	AA1 (%)	A1A2 (%)	A2A2 (%)	p
Weiss (2)	Pacientes (n = 71)	60.6	32.4	7.0	0.01
	Controles (n = 68)	80.9	17.6	1.5	
Zhu (8)	Pacientes (n = 4 839)	71.5	26.3	2.1	ns
	Controles (n = 5 799)	72.8	24.7	2.4	
Grupo de estudio italiano* (19)	Pacientes (n = 1 210)*	73.0	24.1	2.9	ns
	Controles (n = 1 210)	71.5	25.4	3.1	

\* Pacientes que sobrevivieron a un primer episodio de infarto de miocardio con una edad menor de 45 años

se asoció con una mayor adhesión con el fibrinógeno, con un umbral más bajo para la activación plaquetaria,<sup>10</sup> con una mayor retracción del coágulo<sup>11</sup> y con una mejoría en la formación de trombina.<sup>12</sup> Andreoli y colaboradores no encontraron diferencias entre la agregación plaquetaria de PI<sup>A1</sup> y PI<sup>A2</sup> cuando se utilizó trombina o ADP como estimuladores.<sup>13</sup> Sin embargo, la agregación plaquetaria PI<sup>A2</sup> fue reducida en comparación con las plaquetas PI<sup>A1</sup> al utilizar ácido araquidónico como agonista. Para este autor, el alelo PI<sup>A2</sup> parece asociado con una deficiencia funcional en las plaquetas, específicamente ligada a la activación del receptor del fibrinógeno por medio del tromboxano A<sub>2</sub>.

Sin embargo, para Cadroy y colaboradores, el polimorfismo PI<sup>A1</sup>/PI<sup>A2</sup> no influyó la formación de trombos en estudios experimentales arteriales y el efecto potencial de este polimorfismo sobre la trombogénesis arterial depende de las condiciones del experimento, el flujo sanguíneo local y la tracción de cizallamiento.<sup>14,15</sup> Debido a que los estudios realizados *in vitro* no reflejan necesariamente la amplia gama de la respuesta funcional plaquetaria observada *in vivo*, la influencia funcional del polimorfismo PI<sup>A1</sup>/PI<sup>A2</sup> sobre la formación del trombo no está claramente demostrada hoy en día.

#### Impacto clínico del polimorfismo PI<sup>A1</sup>/PI<sup>A2</sup>

En 1996, Weiss y colaboradores demostraron un aumento en el riesgo de infarto de miocardio (IM) o angina inestable en portadores del alelo PI<sup>A2</sup> del gen de la glucoproteína IIIa, en una cohorte de 71 pacientes.<sup>2</sup> El *odds ratio* (OR) para el desarrollo de un evento coronario fue de 2.8 con un intervalo de confianza de 95% (IC 95%) comprendido entre 1.2 y 6.4, entre sujetos con polimorfismo PI<sup>A2</sup>. Esta asociación fue más fuerte entre aquellos pacientes con eventos coronarios antes de los 60 años (OR 6.6; IC 95% 1.8 a 22.4). Carter y colaboradores encontraron también una asociación significativa entre el polimorfismo PI<sup>A2</sup> y el IAM con un vínculo particularmente fuerte en hombres menores de 47 años en quienes se halló una incidencia de 50% del alelo PI<sup>A2</sup> comparado con un 27% en sujetos control equiparados en cuanto a edad y sexo.<sup>16</sup> La expresión clínica de este polimorfismo parece también estar reforzada por el tabaquismo.<sup>17</sup> Sin embargo, en el mismo año, un estudio prospectivo realizado en una cohorte de 14 916 pacientes demostró un resultado opuesto sin una relación significativa entre el alelo PI<sup>A2</sup> y el riesgo de IAM (OR 0.93; IC 95% 0.7 a 1.2).<sup>18</sup> Para resolver esta controversia se realizaron numerosos estudios y metaanálisis con estratificación sobre factores de riesgo tradicionales, género y edad (tablas 1 y 2).

En un metaanálisis publicado en 2000, el polimorfismo PI<sup>A2</sup> no estuvo asociado con un riesgo aumentado para el desarrollo de IA (n = 10 638; OR global 1.06, IC 95% 0.97 a 1.16).<sup>8</sup> En un estudio reciente y grande, para los pacientes que sobrevivieron a un primer IAM a una edad menor de 45 años el alelo PI<sup>A2</sup> no fue estadísticamente más frecuente que en los controles emparejados (OR 0.9; IC 95%: 0.8 a 1.2).<sup>19</sup> Luego de un primer episodio de IAM el genotipo PI<sup>A1/A2</sup> confirió un riesgo relativo de 1.38 (IC 95%: 1.04 a 1.83) para un evento recurrente (muerte debida a enfermedad coronaria o IAM no fatal) en el lustro siguiente.<sup>20</sup> Al considerar la asociación del polimorfismo PI<sup>A2</sup> con la enfermedad vascular en forma global (coronariopatía con IAM o sin IAM, eventos adversos luego de la angioplastia coronaria o accidente cerebrovascular) en la población general, la asociación es significativa pero débil con el OR tomado en conjunto entre 1.10 y 1.12 (tabla 3).<sup>21-23</sup>

Cuando el criterio de valoración primario compuesto IAM o accidente cerebrovascular se considera no hay aumento del ries-

**Tabla 2.** Estado PI<sup>A2</sup> y riesgo de infarto miocárdico.

Autor (ref.)	sí	no	n
Weiss (2)	+		71
Carter (16)	+		405
Ridker (18)		+	14 916
Anderson (21)	+		791
Ardissino (17)	+		200 *
Zhu (metaanálisis) (8)		+	10 638
Benze (40)		+	287 *
Bojesen (24)	+ (si PI <sup>A2/A2</sup> )		9 142
Grupo de estudio italiano (19)		+	1 210 *

\* edad < 45 años

go entre los heterocigotas PI<sup>A1/A2</sup> contra los homocigotas PI<sup>A1/A1</sup>. Sin embargo, en Dinamarca, en una investigación prospectiva en la población general la homocigotía PI<sup>A2/A2</sup> contra PI<sup>A1/A1</sup> se asoció con un riesgo tres veces mayor de enfermedad isquémica.<sup>24</sup> Este riesgo no se observa en mujeres ni con el incremento de la edad en los hombres jóvenes: respectivamente, los riesgos relativos ajustados en forma multifactorial en hombres menores de 40 años, de 40 a 50 años y en mayores de 50 años fueron 3.0 (1.1 a 8.0), 2.0 (1.0 a 3.9) y 1.0 (0.6 a 1.8). Otro estudio sugiere que el alelo PI<sup>A2</sup> es más frecuente en infartos cerebrales asociados con la oclusión de grandes vasos,<sup>1</sup> pero no hay asociación entre el polimorfismo PI<sup>A1/A2</sup> y el grosor de la capa íntima-media de la carótida.<sup>25</sup> La limitación principal de estos estudios es que sólo se incluyeron pacientes que sobrevivieron a IAM. En una serie prospectiva de autopsias, Mikkelsen y colaboradores estudiaron 700 hombres de mediana edad (de 33 a 70 años) que padecieron muerte súbita extrahospitalaria. Estos estudios sugieren que los homocigotas PI<sup>A1/A1</sup> pueden ser más propensos a aterosclerosis temprana y a una progresión más rápida de enfermedad coronaria estable mientras que los portadores del alelo PI<sup>A2</sup> son más propensos a la trombosis aguda fatal.<sup>26, 27</sup>

#### El polimorfismo PI<sup>A2</sup> y el riesgo de eventos adversos luego de un procedimiento de intervención coronaria mediante cateterismo

También existen algunas controversias sobre el papel del polimorfismo PI<sup>A1/A2</sup> en la presencia de eventos adversos luego de intervención de las arterias coronarias mediante cateterismo (tabla 4).<sup>28-33</sup> El alelo PI<sup>A2</sup> no está asociado con riesgo significativamente elevado de eventos coronarios luego de la angioplastia coronaria con balón<sup>28</sup> pero otros estudios documentaron una asociación entre este polimorfismo y trombosis subaguda del *stent*<sup>29</sup> o desarrollo de reestenosis luego del implante del *stent*.<sup>30</sup> Luego del implante intracoronario del *stent*, en una indicación de rescate, la incidencia de IA dentro de los 30 días siguientes es más alta en pacientes con el alelo PI<sup>A2</sup> (riesgo relativo de oclusión del vaso del *stent* 4.2%, IC 95%: 1.5 a 12).<sup>31</sup> Este riesgo más alto de trombosis del *stent* quedó también demostrado por Kastrati y colaboradores en pacientes homocigotas para el alelo PI<sup>A2</sup> pero no para los heterocigotas PI<sup>A1/A2</sup>.<sup>32</sup> La tasa de eventos acumulativos (IAM, muerte o revascularización del vaso blanco) luego de 6 meses no reveló diferencias entre pacientes con el alelo PI<sup>A2</sup> o sin él. También existe una relación entre el tratamiento con estatinas y el desarrollo de reestenosis con respecto al estado del alelo PI<sup>A2</sup>. En la angiografía de seguimiento, las tasas de reestenosis se encontraron reducidas en forma significativa por el tratamiento con estatinas en portadores del alelo PI<sup>A2</sup> pero no para los pacientes homocigotas para PI<sup>A1</sup>.<sup>31</sup>

#### Interacciones entre el polimorfismo PI<sup>A1</sup>/PI<sup>A2</sup> y los inhibidores plaquetarios

Diversos estudios demostraron *in vitro* mayor sensibilidad al ácido acetilsalicílico en plaquetas PI<sup>A1/A2</sup> que en las plaquetas PI<sup>A1/A1</sup>.<sup>10,13,34</sup> Recientemente determinamos en un ensayo clínico que el genotipo PI<sup>A1/A1</sup> es uno de los numerosos mecanismos involucrados en la resistencia a la aspirina.<sup>35</sup> Las plaquetas PI<sup>A1/A2</sup> mostraron también mayor sensibilidad para el abciximab<sup>10</sup> y pueden modificar la respuesta para el orbofiban, un antagonista oral de la GP IIb/IIIa.<sup>36</sup> A pesar de la abundante literatura, el impacto del polimorfismo PI<sup>A1/A2</sup> sobre la formación de trombos y la pre-

**Tabla 3.** Estado de PI<sup>A2</sup> y riesgo de enfermedad de las arterias coronarias.

Autor (ref.)	sí	no	n
Sperr (5)		+	92
Mamotte (28)		+	589 (< 50 años)
Laule (33)		+	1 000
Anderson (21)		+	791
Mikkelsen (26)		+	700
Wu (metaanálisis)* (8)	+		7 920
Di Castelnuovo (metaanálisis)** (22)	+		9 095

\* enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular, \*\* enfermedad de las arterias coronarias y reestenosis luego de la revascularización

sencia de enfermedad isquémica cardiovascular todavía es incierto. Las interacciones entre las drogas antiplaquetarias o las estatinas pueden representar algunas de las discrepancias entre los estudios acerca del PI<sup>A1/A2</sup> como factor de riesgo para el infarto de miocardio y para las complicaciones de los procedimientos intervencionistas a nivel coronario. Probablemente la presencia del alelo PI<sup>A2</sup> es un factor de riesgo independiente débil y más obvio en la minoría de los hombres jóvenes homocigotas PI<sup>A2/A2</sup>.

**Polimorfismo de la glucoproteína plaquetaria la-IIa**

La GP la-IIa es uno de los receptores principales del colágeno en las plaquetas y una mutación en el nucleótido 807 del gen a2 se asocia fuertemente con la variación de la expresión de la integrina a2B1 sobre la superficie plaquetaria.<sup>37</sup> En la literatura, el polimorfismo de la GP la C807T no es un factor de riesgo para la enfermedad coronaria.<sup>38</sup> En una cohorte de 2 237 pacientes de sexo masculino a quienes se les realizó coronariografía, Santos y col. no hallaron relación entre la presencia del alelo C y el riesgo de infarto de miocardio. La asociación fue estadísticamente significativa sólo entre pacientes menores de 62 años, con el OR más alto entre los pacientes menores de 45 años.<sup>39</sup> Sin embargo, esta asociación entre el alelo T807 con IAM entre los individuos más jóvenes se confirma en dos estudios recientes.<sup>19,40</sup> Moshfegh y col.<sup>41</sup> hallaron que el genotipo homocigota 807TT confirió un aumento de 3.3 veces en el riesgo de IAM, pero Croft y col. no lo confirmaron en pacientes homocigotas en una cohorte más grande.<sup>38</sup> Las diferencias en la frecuencia del genotipo 807TT en los grupos de control pueden explicar estos resultados contradictorios. Anvari y colaboradores compararon las frecuencias del alelo 807T en 94 sobrevivientes de muerte súbita cardíaca con un grupo igualado de 106 pacientes con enfermedad coronaria sin muerte súbita y 217 individuos sanos. No se encontró una sobrerepresentación del alelo en ningún grupo.<sup>42</sup> La portación del alelo de la GP la 807T tampoco está asociada con riesgo aumentado de reestenosis o de resultados tardíos desfavorables luego del implante del *stent* coronario.<sup>43</sup>

**Polimorfismo de la glucoproteína plaquetaria GP Iba**

El complejo del receptor plaquetario GP Ib-IX-V, que comprende cuatro polipéptidos, desempeña un papel principal en la adhesión plaquetaria mediante la unión con el factor de Von Willebrand (VWF). Se evaluaron tres polimorfismos en el foco de la enfermedad arterial coronaria (EAC): el polimorfismo de la GP Iba T/M con una sustitución Thr/Met en la posición 145; el polimorfismo de la GP Iba VNTR o el número variado de marcadores con repeticiones en tándem (cuatro variantes designadas de la A a la D, que determinan la distancia entre el VWF y la superficie de las plaquetas); y la GP Iba 5T/c o secuencia de Kozak, que resulta de la posición de una timina o citosina en la posición -5 relativa al codón de inicio ATG y afecta la expresión del complejo GPIb/IX/V sobre la superficie plaquetaria.

*Impacto del polimorfismo de la GP Iba T/M:* en un estudio grande de casos de autopsia en la población blanca finlandesa, los hombres con IAM o trombosis coronaria fueron más probablemente portadores del genotipo de la GP Iba T/M que los sujetos de control que fallecieron de causas no cardíacas (OR: 2.0 y 2.6 respectivamente, p < 0.005 para ambos).<sup>44</sup>

*Impacto del polimorfismo de la GP Iba VNTR:* en una cohorte de pacientes japoneses, el alelo A mostró asociación con la enfermedad coronaria.<sup>45</sup> En una población indoasiática y caucásica no

**Tabla 4.** Estado de PI<sup>A2</sup> y riesgo de eventos adversos luego de intervenciones coronarias con catéteres.

Autor (ref.)	Pacientes (n)	Intervención	OR	IC 95%	p
Walter (29)	318	<i>Stent</i>	5.26	1.25 a 17.8	0.02
Laule (33)	653	ATL*	1.36	0.70 a 2.70	ns
Laule (33)	280	<i>Stent</i>	1.45	0.60 a 3.50	ns
Laule (33)	102	Aterectomía	1.50	0.30 a 8.70	ns
Kastrati (32)	1 759	<i>Stent</i>	1.02	0.65 a 1.60	ns
Kastrati (32)	1 759	<i>Stent*</i>	2.55	1.03 a 6.34	0.02
Walter (31)	650	<i>Stent</i>	4.2	1.5 a 12	0.007

OR: odds ratio, IC 95%: intervalo de confianza 95%; ATL\*: angioplastia coronaria + / - aterectomía + / - *stent*; *Stent\**: trombosis del *stent* en PI<sup>A2/A2</sup> contra PI<sup>A1/A1</sup>

se encontraron asociaciones entre el polimorfismo de la GP Iba VNTR y la presencia de IAM.<sup>46</sup> Dos estudios demostraron una fuerte asociación entre los polimorfismos de la GP Iba T/M y el VNTR (isoforma B) y sugirieron que este haplotipo puede considerarse como factor de riesgo mayor de trombosis coronaria, infarto miocárdico fatal y muerte súbita cardíaca en hombres de mediana edad.<sup>39,47</sup>

*Impacto del polimorfismo de la GP Iba Kozak:* para determinar el papel del polimorfismo de la secuencia Kozak de GP Iba como factor de riesgo potencial para la enfermedad de las arterias coronarias, Meisel y col. genotipificaron 1 000 pacientes con coronariopatía documentada por angiografía, así como en 1 000 sujetos controles igualados en edad y género. Las frecuencias del alelo Kozak fueron de 18.2% en pacientes y 13.8% en los controles, con frecuencias homocigotas T/T de aproximadamente 2% en ambos grupos.<sup>48</sup> La conclusión principal de este estudio fue que el alotipo Kozak no fue un factor de riesgo para enfermedad coronaria, pero que los portadores de este alelo tienen un mayor riesgo para el desarrollo de síndromes coronarios agudos (OR 1.43, IC 95%: 1.05 a 1.95) y complicaciones luego de la angioplastia coronaria sin colocación de *stent* (OR 3.75, IC 95%: 1.15 a 12.27).

Esto se contradice con los resultados de otros estudios que demostraron que el genotipo Kozak T/C no fue un factor de riesgo para IAM y paradójicamente puede conferir protección relativa contra el IAM.<sup>49,50</sup> En forma experimental, el papel del polimorfismo de la secuencia Kozak sobre la formación de trombos parece muy dependiente de la tasa del flujo sanguíneo.<sup>14</sup>

**Polimorfismo de la glucoproteína plaquetaria GP VI**

La glucoproteína VI es uno de los receptores plaquetarios principales para el colágeno, primordial en la activación y agregación plaquetarias mediante la activación de la fosfolipasa C2. Croft y col. identificaron diez dimorfismos de la GP VI en un grupo de sujetos sanos y demostraron que el genotipo de la GP VI 13254CC aumenta el riesgo de IAM entre no fumadores, mujeres y personas mayores de 60 años en una cohorte de 525 pacientes con IAM y 474 controles, todos menores de 75 años. La heterocigotía para el alelo de la GP VI 13254CC no se asoció con aumento en el riesgo de IAM en ninguno de los subgrupos estudiados.<sup>51</sup>

**Conclusión**

A pesar de la abundante literatura disponible, la significación clínica de los polimorfismos en las glucoproteínas receptoras en las plaquetas como factores de riesgo potenciales para la cardiopatía isquémica todavía no está clara. Los resultados fueron contradictorios o tuvieron significación estadística en el límite, debido a que los determinantes de la cardiopatía isquémica son multifactoriales y poligénicos. Estudios de investigación futuros determinarán cuáles polimorfismos son de importancia funcional o farmacológica y si esos polimorfismos son sólo marcadores de la enfermedad coronaria o factores de riesgo verdaderos.

Recepción: 19/12/2003 - Aprobación: 8/3/2004

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



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

# Nutrición parenteral domiciliaria: complicaciones y calidad de vida

Hospital General Universitario "Gregorio Marañón", Madrid, España



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



María Cristina Cuerda Compés, Columnista Experta de SIIC  
Doctora en Medicina y Cirugía, Especialista en Endocrinología y Nutrición,  
Médica Adjunta de la Unidad de Nutrición, Hospital General Universitario  
"Gregorio Marañón", Madrid, España

## Abstract

**Aim:** This study evaluates the septic, thrombotic and hepatic complications and also the quality of life of patients on home parenteral nutrition (HPN). **Methods:** We studied 22 patients, aged  $50 \pm 15$  yr ( $m \pm SD$ ), catheterization time of 18 698 days on HPN, followed in our hospital from January 1986 to July 2003. The principal etiologies of the intestinal failure were radiation enteritis and ischemic bowel. Quality of life was assessed by the Sickness Impact Profile (SIP) and the Karnofsky Index (KI). **Results:** The infection rate was 0.41/100 catheter days, the majority due to coagulase negative *Staphylococcus* (61%). In 32% of the cases the catheter was removed. The occlusion rate was 0.04/100 catheter days. Five patients had an increase in transaminases and alkaline phosphatase, and two patients developed cholestasis during HPN. Three patients died of HPN-related causes. The results of the quality of life analysis showed it was moderately affected, with SIP scores of  $14.6 \pm 3.5$  and KI results of  $70 \pm 20$  ( $m \pm SD$ ). **Conclusions:** Home parenteral nutrition allows a greater survival in cases of intestinal failure. The most frequent complication is the catheter infection. Our results of the quality of life analysis revealed that it was moderately affected in most cases.

La nutrición parenteral domiciliaria (NPD) permite la supervivencia a largo plazo de pacientes con fallo intestinal. Desde que se empleó por primera vez en 1967, su utilización ha ido creciendo en muchos países.<sup>1</sup> En Europa, la incidencia y la prevalencia medias de la NPD llegan a 3/106 y 4/106 habitantes/año, respectivamente.<sup>2</sup> En los Estados Unidos, la prevalencia es probablemente 10 veces superior,<sup>3</sup> y se calcula que hay 40 000 pacientes con esta modalidad de tratamiento.<sup>4</sup> En este estudio hemos evaluado en forma retrospectiva las complicaciones infecciosas, tromboticas y hepáticas, así como la calidad de vida de los pacientes con NPD tratados en nuestro hospital desde enero de 1986 hasta julio de 2003.

## Pacientes y métodos

Revisamos retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes tratados con NPD en nuestro hospital desde enero de 1986 hasta julio de 2003. En ese tiempo hemos tenido 22 pacientes (13 mujeres, 9 varones), edad media  $50 \pm 15$  años ( $m \pm DE$ ) (rango 21-78 años). Las características de los pacientes se presentan en la tabla 1. El tiempo total de cateterización fue de 18 698 días, mediana 330 días (rango 30-4 980). Se utilizaron catéteres tunelizados tipo Hickman, la infusión de la nutrición parenteral se realizó durante la noche. Los diagnósticos etiológicos fueron: enteritis rídica 7, trombosis mesentérica 6, carcinomatosis peritoneal 3, pseudoobstrucción intestinal 1, enfermedad celíaca 1, síndrome de malabsorción 1, enfermedad de Crohn 1, estenosis esofágica 1, fistula intestinal 1.

El diagnóstico de las infecciones relacionadas con el catéter (IRC) se hizo de acuerdo con las definiciones de los *Centers for Disease Control* (CDC) de EE.UU.:<sup>5</sup> infección del orificio de salida, infección del túnel, infección del bolsillo del reservorio, bacteriemia

asociada al catéter (BAC). La infección del orificio de salida se define como la presencia de enrojecimiento, dolor o induración en los 2 cm de piel alrededor del punto de salida del catéter. La infección del túnel presenta síntomas y signos similares, pero se extiende más allá de 2 cm del punto de salida del catéter. La infección del bolsillo del reservorio se define como la aparición de enrojecimiento o necrosis de la piel sobre el reservorio, o aparición de pus en el bolsillo subcutáneo. El diagnóstico de la BAC se basa en el aislamiento del mismo microorganismo de cultivos semicuantitativos o cuantitativos de un segmento del catéter y de sangre periférica en un paciente con síntomas de infección sistémica. No debe haber ningún otro foco aparente de infección. En los casos en los que no se disponga de cultivos microbiológicos, la defervescencia tras la retirada del catéter se considera como un signo indirecto de BAC. En los pacientes a quienes se les retiró el catéter utilizamos el método semicuantitativo de Maki, que se realiza frotando la punta del catéter sobre un medio de cultivo. Se considera positivo si crecen más de 15 unidades formadoras de colonias (UFC). En aquellos pacientes a los que no se les retiró el catéter obtuvimos hemocultivos de éste y de sangre periférica. En los últimos años hemos empleado hemocultivos cuantitativos (lisis-centrifugación) de sangre obtenida por medio del catéter y de sangre periférica. Si el recuento de colonias es 5 a 10 veces superior en la sangre obtenida a través del catéter respecto de la periférica, se considera que existe BAC. El tratamiento de la BAC se realizó empíricamente mediante infusión de vancomicina (o teicoplanina) y ceftriaxona (o un aminoglucósido) a través del catéter central durante 14 días. En los primeros días se interrumpía la administración de la nutrición parenteral, y se la reanudaba a las 48 horas si el paciente permanecía afebril con el tratamiento antibiótico.

La oclusión del catéter se define como la imposibilidad de infundir líquidos, extraer sangre, la necesidad de una presión de infusión excesiva, o una combinación de ellas. El diagnóstico de trombosis venosa central (TVC) se reconoce clínicamente mediante la aparición de dolor en el tórax, hombro o cuello, o signos de oclusión venosa con edema del brazo ipsilateral o síndrome de vena cava superior. El diagnóstico definitivo depende de la confirmación mediante flebografía de miembros superiores o eco-Doppler. El diagnóstico de endocarditis se confirmó mediante ecocardiograma transtorácico o transesofágico.

Las complicaciones hepáticas de la nutrición parenteral se diagnosticaron mediante análisis de sangre (elevación de los niveles de gamma glutamil transpeptidasa, alanina transaminasa, aspartato transaminasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina), ecografía hepática y, en algunos pacientes, mediante biopsia hepática.

Los instrumentos para el estudio de la calidad de vida fueron los cuestionarios *Sickness Impact Profile* (SIP) y *Karnofsky Index* (KI). Estos fueron completados voluntariamente por los pacientes. El SIP es una prueba no específica que evalúa una variedad de áreas de la calidad de vida tales como sueño, autocuidado, función emocional, actividad física y social, hábitos de ingesta y empleo. La puntuación en personas normales es inferior a 5, en pacientes con afectación moderada de su calidad de vida es superior a 15, y en pacientes con afectación grave es superior a 20. El KI evalúa la capacidad física y la autosuficiencia. La puntuación en personas normales es de 90 a 100.

El estudio estadístico se realizó mediante el cálculo de frecuencias en las variables cualitativas, y media, desviación estándar, mediana y rango en las variables cuantitativas. Utilizamos asimismo la prueba de  $\chi^2$ .

Participaron en la investigación: Irene Bretón Lesmes, Miguel Cambor Alvarez y Pilar García Peris, especialistas en Endocrinología y Nutrición, Unidad de Nutrición Clínica y Dietética, Hospital General Universitario "Gregorio Marañón", Madrid, España

**Tabla 1.** Características de los pacientes.

Pacientes	Sexo	Edad	Diagnóstico	Nº días con NPD
1	M	62	enfermedad celíaca	300
2	M	55	trombosis mesentérica	2 120
3	M	68	trombosis mesentérica	1 200
4	M	50	trombosis mesentérica	4 980
5	M	46	s. malabsorción severo	2 430
6	M	54	enteritis rádica	1 400
7	M	35	seudoobstrucción	870
8	M	33	enteritis rádica	1 140
9	M	35	enteritis rádica	330
10	V	45	trombosis mesentérica	315
11	M	43	enteritis rádica	1 000
12	M	34	trombosis mesentérica	60
13	V	63	carcinomatosis peritoneal	30
14	M	34	carcinomatosis peritoneal	120
15	V	55	enfermedad de Crohn	330
16	V	57	enteritis rádica	240
17	V	40	enteritis rádica	83
18	V	77	carcinomatosis peritoneal	74
19	M	21	trombosis mesentérica	1 030
20	V	59	estenosis esofágica	90
21	V	78	fístula intestinal	180
22	V	67	enteritis rádica	376

M: mujer, V: varón

**Tabla 2.** Complicaciones del catéter en pacientes.

Pacientes	Días NPD	Infecciones	Infección/ 100 días	Oclusioniones	Oclusión/ 100 días
1	300	1	0.33	0	0
2	2 120	3	0.14	2	0.09
3	1 200	10	0.83	1	0.08
4	4980	13	0.26	4	0.08
5	2 430	11	0.45	0	0
6	1 400	2	0.14	0	0
7	870	4	0.46	0	0
8	1 140	10	0.88	0	0
9	330	1	0.3	0	0
10	315	2	0.63	0	0
11	1 000	10	1	1	0.1
12	60	1	1.6	0	0
13	30	0	0	0	0
14	120	0	0	0	0
15	330	2	0.6	0	0
16	240	2	0.83	0	0
17	83	1	1.2	0	0
18	74	0	0	0	0
19	1 030	2	0.19	0	0
20	90	0	0	0	0
21	180	1	0.55	0	0
22	376	1	0.26	0	0

**Resultados**

Tuvimos 77 casos de infección del catéter, con una tasa de 0.41/100 días de cateterización. La tasa de infección varió ampliamente entre los pacientes, con mediana de 0.33/100 días y rango de 0-1.6/100 días (tabla 2). Dos casos fueron infección del orificio de salida del catéter y el resto, sepsis.

En 65 casos dispusimos de resultados microbiológicos. En 14, los hemocultivos realizados fueron estériles. De los 51 con hemocultivos positivos, se aisló *Staphylococcus coagulasa* negativo en el 63% (32 casos); *Candida*, 8% (4); *Enterobacter*, 8% (4); *Staphylococcus aureus*, 4% (2); otros gramnegativos, 2% (1); polimicrobiana, 9% (5), y otros, 6% (3) (figura 1).

El cultivo de la conexión fue positivo en 57% frente a 26% de positividad en los cultivos de piel, diferencia estadísticamente significativa (p < 0.0001). Como complicaciones infecciosas, 5 pacientes presentaron endocarditis (4 por *Staphylococcus coagulasa* negativo y 1 sin cultivo); 3, tromboembolismo séptico pulmonar (2 por *Staphylococcus coagulasa* negativo y 1 polimicrobiana), y 1, tromboflebitis séptica por *Staphylococcus coagulasa* negativo.

En 25 casos (32%) fue necesario retirar el catéter debido a las siguientes causas: endocarditis (5 casos), tromboflebitis séptica (1), tromboembolismo pulmonar séptico (1), obstrucción del catéter (1), persistencia de fiebre tras 48 horas de tratamiento antibiótico a través del catéter (17). De los cultivos realizados, sólo el resultado de los hemocultivos de sangre periférica se correlacionó significativamente con el retiro del catéter (p < 0.001).

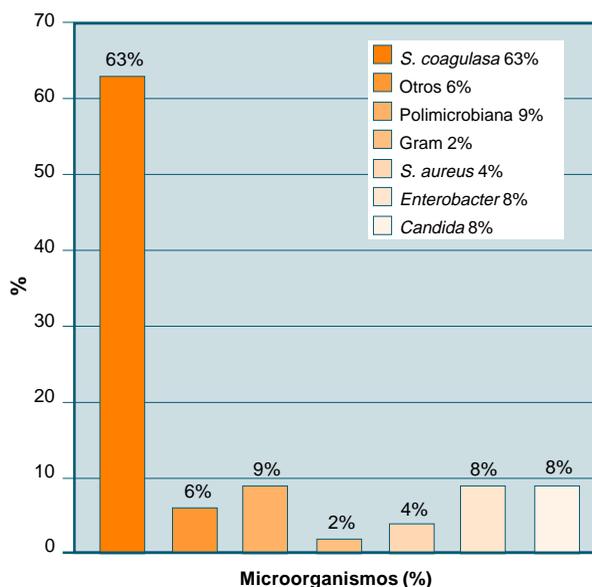
En todos los casos de sepsis por *Candida* se retiró el catéter, frente a 8/31 casos de infección por *S. coagulasa* negativo.

Registramos 8 obstrucciones de catéter con una tasa de 0.04 por 100 días de cateterización (tabla 2). En 3 casos el catéter pudo salvarse, en 2 de ellos tras tratamiento con uroquinasa y en 1 caso tras infusión de contraste radiológico a través del catéter. En los demás casos el tratamiento fue ineficaz y el catéter tuvo que ser retirado. Sólo tuvimos 2 casos de trombosis venosa asociada con el catéter (0.01 por 100 días) y en uno de ellos coexistió con una infección del catéter.

Empleamos un total de 48 catéteres, 2.22 ± 1.69 por paciente (m ± DE), rango 1-6. La mediana de duración de los catéteres fue de 300 días (rango 15-2 190 días). La tasa de infección por catéter fue de 1.54 ± 1.87 (m ± DE), rango 0-10, y la tasa de obstrucción por catéter fue de 0.16 ± 0.47, rango 0-2.

Cinco pacientes presentaron elevación de las cifras de transaminasas y fosfatasa alcalina con bilirrubina normal, en uno de ellos la biopsia hepática mostró esteatofibrosis y en otro edema e inflamación portal con colestasis sin esteatosis. Otros dos pacientes desarrollaron colestasis sintomática con elevación de transaminasas, fos-

**Figura 1.** Microorganismos causantes de infección del catéter en NPD.



fatasa alcalina e hiperbilirrubinemia; la biopsia mostró hepatitis colestática. Ambos fallecieron posteriormente por fallo hepático.

Cuatro pacientes desarrollaron coledocistitis durante el tratamiento y 3 de ellos tuvieron que ser colecistectomizados.

Nueve pacientes fallecieron durante esos años, de los cuales sólo en 3 casos estuvo relacionado con la NPD (1 paciente por endocarditis secundaria a infección del catéter y en 2 casos por fallo hepático asociado con NPD). En 8 casos se pudo suspender la NPD debido a mejoría de la enfermedad de base y del estado nutricional y en 1 caso se tuvo que suspender debido a falta de accesos venosos centrales tras permanecer durante más de 13 años con NPD. En la actualidad sólo 4 pacientes continúan con NPD, dos de ellos con seguimiento en nuestro hospital.

Realizamos un estudio de calidad de vida en 6 pacientes. Los resultados del SIP mostraron calidad de vida discretamente disminuida, con puntuación media de 14.6 ± 13.5 (7-42) (m ± DE). El KI también mostró calidad de vida alterada en algunos pacientes, con puntuación media de 70 ± 20 (50-90).

## Discusión

En este artículo presentamos nuestra experiencia en el tratamiento de una pequeña cohorte de pacientes con nutrición parenteral domiciliar y prolongado seguimiento.

La etiología del fallo intestinal en la mayoría de nuestros pacientes fue enteritis rádica e isquemia mesentérica. Esto contrasta con otras series en las cuales las etiologías más frecuentes fueron el cáncer y la enfermedad de Crohn.<sup>2-4,6-9</sup> La infección asociada al catéter es la complicación más frecuente que ocurre durante la NPD.<sup>10,11</sup> Nosotros tuvimos una tasa de IRC de 0.41/100 días de catéter, que es superior a la referida por otros grupos. En otras series cortas con pacientes adultos la tasa de infección fue de 0.6 episodios/paciente año,<sup>12,13</sup> o 1.7-3/1 000 días de catéter.<sup>14,15</sup> Una tasa baja de IRC puede utilizarse como marcador de la calidad del cuidado del catéter, de forma que en series largas la tasa disminuye. Buchman y col. recogieron una tasa de infección de 0.37/paciente año en 527 pacientes seguidos por la Universidad de California entre 1973-1991, y 0.28/paciente año en aquellos seguidos durante más de 10 años.<sup>16</sup> Messing, en una recopilación de la literatura sobre NPD, señala una incidencia media anual de IRC de entre 0.36 y 0.50.<sup>17</sup> En el registro de NPD del Reino Unido de 400 pacientes entre 1977-1991, el promedio de IRC fue de 0.47/paciente año; y en el Hope Hospital (Salford), que controla 116 de esos pacientes, la tasa fue más baja: 0.14/paciente año.<sup>8</sup> En los niños, las tasas de infección son más altas; en la serie de Buchman y col. fue de 0.51/paciente año,<sup>16</sup> y en la serie de Colomb y col. fue de 2.1/1 000 días de catéter.<sup>18</sup>

Es interesante destacar que entre 35% y 50% de los pacientes raramente presentan IRC, mientras que otros tienen sepsis con mucha frecuencia.<sup>19</sup> En nuestra serie, algunos pacientes tuvieron baja tasa de infección 0.1-0.2/100 días de catéter, mientras que otros tuvieron tasas mucho más altas. En algunos de éstos hemos observado errores en el cuidado del catéter. El factor más importante para disminuir las infecciones es el entrenamiento del paciente por personal adiestrado. En el estudio de Santarpia y col. los pacientes que habían recibido entrenamiento más amplio sobre los cuidados del catéter tenían tasas de infección inferiores respecto de los que recibieron el entrenamiento estándar.<sup>20</sup> Como ya fue reseñado por otros autores, nosotros también observamos que la frecuencia de infecciones disminuye con el tiempo de cateterización.<sup>16</sup> La mayoría de las infecciones fueron por *S. coagulans* negativo, como ya ha sido referido en la literatura.<sup>16,17,21</sup>

En nuestra serie, el origen más probable de BAC fue la contaminación de la conexión del catéter, lo cual coincide con lo reseñado por otros autores.<sup>19,22</sup> Nuestra tasa de complicaciones de las BAC fue de 10%, lo que coincide con otros autores.<sup>16</sup> Tuvimos una tasa de mortalidad por sepsis de catéter del 1.5%, algo inferior a la de otras series, que la sitúan alrededor del 2.3-2.5%.<sup>16,17</sup> La mayoría de las bacteriemias asociadas al catéter fueron tratadas satisfactoriamente con el protocolo descrito anteriormente manteniendo el catéter *in situ*, siendo preciso retirarlo sólo en aproximadamente el 30% de los casos. El tipo de microorganismo se correlacionó con el retiro del catéter: éste ocurrió en todos los casos de sepsis por *Candida*. Miller y col., en su serie de 58 episodios de BAC en pacientes con NPD, tuvieron una tasa de retiro del 45%, ocurriendo éste en todos los casos de *Candida* y en muchos de los producidos por gramnegativos.<sup>23</sup> Buchman y col.<sup>16</sup> describen en su extensa serie el retiro del catéter en el 48% de las BAC; el tipo de microorganismo (principalmente los hongos) fue un factor predictivo de retiro. Además, en los casos de infección del túnel, retiraron el 100% de los catéteres. Estos autores también recomiendan retirar el catéter si existen complicaciones de la BAC, o si persiste la fiebre tras 48 a 72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico. En series posteriores como la de Benoit y col.<sup>24</sup> y la de Messing y col.,<sup>19,25</sup> el porcentaje de retiro del catéter por fracaso del tratamiento de la BAC es mucho más bajo (5% a 15%). Estos autores utilizan una técnica de tratamiento antibiótico diferente denominada *antibiotic lock*, que consiste en la infusión de antibióticos en alta concentración en pequeños volúmenes para tratar la contaminación del catéter, generalmente asociando durante los primeros días tratamiento intravenoso sistémico. No obstante, se debe tener en cuenta que en estos tratamientos se excluyen los casos de sepsis por microorganismos especialmente virulentos (*Candida*, *S. aureus*, *Pseudomonas*), así como las infecciones del túnel y de los reservorios, lo cual justifica al menos en parte sus buenos resultados.

Por el contrario, los resultados con la técnica del *antibiotic lock* en el tratamiento de sepsis de catéter por *S. epidermidis* en una serie reciente fueron malos, debido a un alto índice de recurrencias.<sup>26</sup> La oclusión del catéter puede resultar del depósito dentro de la luz del catéter de fibrina, lípidos o precipitados de calcio-fósforo. También la incorrecta localización del catéter y el depósito de una vaina de fibrina alrededor del catéter pueden crear un efecto de válvula, de forma que es posible infundir pero no aspirar. Nosotros tuvimos una tasa baja de oclusión del catéter (0.04/100 días de catéter). En otra serie española la tasa mediana de oclusión fue de 0.11/paciente año.<sup>13</sup> Williams y col. recogieron una incidencia de 0.08 episodios por año en una serie de 48 pacientes.<sup>27</sup> Se ha descrito que hasta 25% de los catéteres ocluidos tienen que ser reemplazados.<sup>28</sup> En nuestra experiencia los resultados fueron peores: sólo el 33% de los catéteres ocluidos pudieron salvarse.

Otra complicación importante es la TVC, la cual se asocia con elevada mortalidad. Nosotros tuvimos una tasa de 0.01/100 días de catéter, que es similar a la de otras series mucho más extensas. En el Reino Unido fue de 0.063 episodios/año.<sup>29</sup> El registro de Norteamérica, que incluye 204 programas y 10 000 pacientes, describe una incidencia mucho más baja (0.01-0.03 episodios/año).<sup>30</sup> Además, casi con toda seguridad, estos datos subestiman la verdadera incidencia del problema.

En los últimos años, algunos trabajos han abordado la prevención de las complicaciones tromboticas de los catéteres. Además del sellado con heparina tras la infusión de la NPD, la adición de heparina a las soluciones de nutrición en dosis de 3 U/ml de NPD puede disminuir la incidencia de trombosis y de oclusión del catéter.<sup>31</sup> Este método se utiliza de forma rutinaria en algunos hospitales.<sup>27</sup> Desgraciadamente, la heparina puede desestabilizar la solución de nutrición parenteral cuando se utilizan todos los nutrientes (incluidos los lípidos), dentro de la misma bolsa, además de tener un efecto negativo sobre el hueso al aumentar la resorción ósea.

También las dosis bajas de warfarina (1-2 mg/día), que no afectan significativamente los índices de coagulación, pueden prevenir la trombosis. En un estudio prospectivo abierto, no aleatorizado, en pacientes con catéteres centrales para NPD, la utilización de dosis bajas de warfarina redujo la incidencia de TVC sin prolongar el tiempo de protrombina.<sup>32</sup> Posteriormente estos autores, en un estudio prospectivo y aleatorizado en pacientes con catéteres centrales para quimioterapia, obtuvieron similares resultados.<sup>33</sup> Más recientemente, un estudio prospectivo aleatorizado realizado por Monreal y col. encontró que la heparina de bajo peso molecular disminuyó la incidencia de TVC en pacientes con cáncer portadores de accesos venosos centrales.<sup>34</sup> La hepatopatía es una complicación metabólica muy importante de la nutrición parenteral.<sup>35</sup> La incidencia de las alteraciones en los niveles de enzimas hepáticas varía en diferentes estudios desde 15% hasta 100%.<sup>36</sup> En nuestra serie la incidencia fue de 32%, dos pacientes desarrollaron colestasis y murieron por fallo hepático. En una encuesta retrospectiva de 164 pacientes con NPD de 1978-1994 en Salford, el 65% de los pacientes tuvieron alteración de las enzimas hepáticas (5% con hiperbilirrubinemia), y solamente un caso de hepatopatía crónica.<sup>36</sup> Los mejores resultados de incidencia de hepatopatía en adultos con NPD provienen de Bowyer y col.<sup>37</sup> Ellos registraron para la incidencia de alteraciones persistentes de las enzimas hepáticas en un período de 8 a 95 meses un valor de 15% (9/60 pacientes), y solamente 3 desarrollaron daño hepático severo. En la serie de Cavicchi y col. de 90 pacientes con NPD de 1985-1996, el 65% desarrolló colestasis crónica y el 41%, daño hepático relacionado con la NPD. La prevalencia de daño hepático complicado, relacionado con la NPD, fue de 26 ± 9% a los 2 años y de 50 ± 13% a los 6 años.<sup>38</sup> Chan y col. encontraron una incidencia de hepatopatía terminal en el 15% (6/42 pacientes).<sup>39</sup>

La esteatosis permanece como el diagnóstico anatomopatológico más frecuente en los adultos con alteraciones de las enzimas hepáticas en relación con la NPD: es benigna, reversible y no progresiva. La colestasis se asocia con la administración a largo plazo y es más frecuente en los niños. Se ha descrito que los pacientes desarrollan hepatopatía terminal al cabo de 10.8 ± 7 meses del inicio en la elevación de la bilirrubina.<sup>39</sup> Entre los factores relacionados con la aparición de la hepatopatía se encuentran el exceso de calorías, de glucosa y la infusión de más de 1g/kg/día de triglicéridos de cade-

na larga omega-6 en la NPD.<sup>38,40,41</sup> El efecto de las nuevas emulsiones lipídicas (TCM-TCL, oleico, aceites de pescado omega-3, triglicéridos estructurados) sobre el hígado debe ser estudiado en estos pacientes.<sup>42-44</sup> La deficiencia de colina es uno de los factores que se ha involucrado en la patogenia de la hepatopatía. Un estudio aleatorizado comprobó su utilidad para el tratamiento de esta enfermedad,<sup>45</sup> y están en marcha estudios multicéntricos en Estados Unidos y Reino Unido para evaluar la utilidad de la suplementación con colina en la prevención de la aparición de hepatopatía en pacientes que inician tratamiento con NPD y en el tratamiento de la hepatopatía en pacientes con NPD.

En nuestra serie, sólo 3 pacientes (14%) fallecieron por causas relacionadas con la NPD durante estos 17 años. En otros estudios se recoge que la mortalidad relacionada con la NPD es inferior al 10%.<sup>46</sup> La probabilidad de supervivencia de los pacientes con patología benigna es mayor del 65% a los 5 años.<sup>47-49</sup> Para pacientes con enfermedad benigna, el retiro de la NPD es posible en el 40% a 70% de los casos.<sup>46</sup> La calidad de vida (CV) se ha convertido en un aspecto muy importante en el planteamiento terapéutico de los pacientes con enfermedades crónicas. En nuestra serie, el promedio de las puntuaciones de las pruebas de calidad de vida estuvo levemente afectado, aunque la CV fue bastante buena en la mayoría de los pacientes. Jeppesen y col. obtuvieron peores resultados en sus pacientes con NPD utilizando el mismo tipo de cuestionario (SIP).<sup>50</sup> Otros autores evaluaron la CV con otros métodos,<sup>49,51,52</sup> y en general los resultados son mejores entre los pacientes jóvenes, sin uso de narcóticos, y en pacientes con enfermedad de Crohn. En algunos de ellos el descenso de la

CV dependía mucho más de la enfermedad de base que de la propia NPD. Carlson y col. evaluaron la CV de 37 pacientes con un cuestionario que también incluía síntomas durante la infusión de la NPD y preguntas sobre el deseo de trasplante intestinal. A pesar de que el 70% de los pacientes tuvieron buena calidad de vida y que la mayoría de los pacientes candidatos a trasplante intestinal (16/30) no expresaron interés en esa intervención, hubo muchas áreas en las que los pacientes sentían que su CV no era buena (síntomas psicológicos, disfunción sexual y social), y la mayoría de ellos fue incapaz de volver a trabajar.<sup>53</sup>

### Conclusión

Mientras que la NPD aún es el tratamiento estándar de los pacientes con fallo intestinal, es posible mejorar algunas áreas tales como el cuidado del catéter, las complicaciones sépticas y tromboticas, las complicaciones hepáticas y óseas, etc. Ello podría ayudar a mejorar la calidad de vida en estos pacientes hasta que nuevos tratamientos, como el trasplante intestinal, tengan mejores resultados.

Recepción: 12/8/2003 - Aprobación: 23/9/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



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

## Brote de leptospirosis rural en un tambo de la Argentina

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias «Dr. Emilio Coni», Argentina



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



Norma Bibiana Vanasco, Columnista Experta de SIIC  
A/c División Diagnóstico (Jefatura), Epidemiología y Diagnóstico de Leptospirosis, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias «Dr. Emilio Coni», Argentina

### Abstract

Human and animal leptospirosis outbreak was detected in a dairy of Entre Ríos province during February and March of 2003. This article presents the studies surrounding this outbreak. Macroscopic agglutination with heat-resistant antigen and ELISA was applied as screening tests and microscopic agglutination for 10 serotypes of *Leptospira interrogans* as confirmatory test. Four of the five farmers were confirmed as leptospirosis cases. All of them had direct contact with cattle but not with pigs. Serum samples of all cattle and pigs studied were MAT positives. Pomona was the more reacting serogroup in all farmers' samples and studied animals. The severity of index case symptomatology allowed its serological confirmation, human outbreak detection and retrospectively also animal outbreak detection. The other 3 cases showed mild severity and in none of them leptospirosis was initially suspected. This report proves the substitution of this disease and emphasize the need for active surveillance in order to detect and implement prevention and control for human and animal leptospirosis.

La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial que acarrea serios perjuicios para la salud humana, así como grandes pérdidas económicas en salud animal, por abortos, infertilidad, pérdida de la lactancia, mastitis y nacimiento de crías prematuras o débiles. Su transmisión está favorecida en regiones de climas cálidos y húmedos. Los animales son huéspedes naturales y constituyen los principales transmisores de la infección, mientras que los seres humanos son huéspedes accidentales poco eficientes en la perpetuación de la infección. La infección humana puede ser adquirida por contacto directo con la orina o tejidos de animales infectados o indirectamente mediante el contacto con agua o suelos contaminados. La vía de entrada del microorganismo en el hombre es a través de heridas en la piel o por las mucosas de boca, nariz, oídos, e incluso a través de piel íntegra macerada.<sup>1</sup> La leptospirosis es una enfermedad infecciosa aguda generalizada producida por espiroquetas del género *Leptospira*. Existe actualmente una clasificación taxonómica basada en las características genómicas de las leptospirosis, sin embargo se continúa utilizando la antigua clasificación serológica basada en sus afinidades antigénicas debido a su alta correlación con la clínica y la epidemiología. Según esta última, en el género *Leptospira* se distinguen dos especies *L. interrogans* (patógena) y *L. biflexa* (no patógena). Las leptospirosis de cada especie se agrupan en serogrupos y el taxón básico de la clasificación es el serovar.<sup>2</sup>

Participaron en la investigación: Keremer R, Médica, Sanatorio «La Entrerriana»; Oliva María Eugenia, Médica, Centro de Asesoramiento Especializado en Microbiología e Infección

**Tabla 1.** Fechas de inicio de síntomas y resultados de laboratorio específico de leptospirosis.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3 (índice)	Caso 4	Caso 5
Fecha de inicio de síntomas	15/02/03	19/02/03	07/03/03	10/03/03	asintomático
Fecha del diagnóstico	16/03/03	16/03/03	16/03/03	26/03/03	26/03/03
TR	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo
ELISA	Positivo	Débil positivo	Positivo	Positivo	Negativo
MAT	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo
Serogrupo con mayor título	<i>pomona</i> (1:400)	<i>pomona</i> (1:100)	<i>pomona</i> (1:3.200)	<i>pomona</i> (1:800)	-
<b>Tipo de caso</b>	<b>Confirmado</b>	<b>Confirmado</b>	<b>Confirmado*</b>	<b>Confirmado</b>	<b>No caso</b>

\*confirmado por seroconversión

Cada serovar muestra cierta especificidad de huésped, pero cada huésped puede albergar uno o más serovares. Así, por ejemplo, el serovar *pomona* tiene como huésped principal (reservorio natural) el cerdo; *canicola*, el perro; *hardjo*, el bovino, e *icterohaemorrhagiae*, los roedores, pero cada uno de estos serovares puede infectar transitoriamente otros huéspedes.<sup>3</sup> La gran variedad de signos clínicos de la enfermedad dificulta el diagnóstico y el aporte del laboratorio es esencial para la confirmación diagnóstica.<sup>4</sup> Las formas leves son frecuentemente mal diagnosticadas o ignoradas.<sup>5</sup> El reconocimiento temprano de las formas más graves de la enfermedad es esencial para una terapia efectiva.<sup>6</sup> La mayoría de los casos se detectan mediante las técnicas serológicas. El enzaimunoensayo (ELISA) y la aglutinación macroscópica con antígeno termorresistente (TR) se utilizan como técnicas de tamizado. Los resultados positivos obtenidos por estas técnicas deben ser confirmados por la aglutinación microscópica con antígenos vivos (MAT) que es la técnica serológica de referencia internacional.<sup>3,4,7</sup> El 16 de marzo de 2003 se confirmó leptospirosis en un trabajador de un tambo de la provincia de Entre Ríos. Esta persona además manifestó gran preocupación debido a que recientemente se había producido una sucesión de abortos bovinos de causa desconocida y a que existían otros trabajadores con los mismos síntomas que él. Ante la posibilidad de brote en ese lugar se decidió iniciar este estudio. En este artículo se describen las características de este brote con el propósito de incentivar la búsqueda y confirmación de casos por parte de los servicios locales de salud y aportar conocimientos útiles para la prevención y control de la enfermedad.

**Materiales y métodos**

**Área en estudio.** El estudio se localizó en una zona rural denominada distrito El Espinillo, por la cercanía del arroyo de ese nombre ubicado a 33 kilómetros de la capital de la provincia de Entre Ríos. En el campo atravesado por el arroyo El Espinillo hay un tambo, allí los tamberos criaban algunos cerdos para su propio consumo. Durante los meses de enero y febrero de 2003 se registraron abundantes lluvias, que aumentaron el caudal del arroyo y generaron numerosas fuentes de agua estancada en las cercanías de la porqueriza y del sendero por el cual circulaban las vacas diariamente.

**Antecedentes epidemiológicos y operativos.** En Entre Ríos se desconoce la real magnitud del problema de la leptospirosis humana y animal. La notificación anual promedio al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) es de aproximadamente tres enfermos en toda la provincia. Desde hace muy poco tiempo se está comenzando a incrementar, lentamente, el diagnóstico animal mediante técnicas de tamizado, mientras que para el diagnóstico humano las muestras son derivadas a laboratorios de referencia en las ciudades de Santa Fe o Buenos Aires.

Con posterioridad a las lluvias de enero-febrero de 2003 se desencadenó una serie de abortos bovinos, con una muy alta tasa de ataque (40/100) cuya causa fue en ese momento desconocida.

**Población en estudio.** Sólo dos personas residían permanentemente en ese lugar, eran las encargadas del manejo del tambo. Como consecuencia de la enfermedad debieron ser reemplazadas en sus actividades, por lo que finalmente el total de trabajadores del tambo durante el período estudiado fue de cinco personas. También vivía allí una niña de 6 años, hija de las dos personas que atendían el tambo y residían permanentemente en el campo pero, dado que no desempeñara ninguna tarea y que no presentó síntomas durante ese período no fue incluida en el estudio.

**Metodología diagnóstica.** Se solicitaron muestras de todas las personas que habían trabajado en el tambo, muestras de animales del tambo, del chiquero y de agua estancada. Las muestras de suero se procesaron primero por aglutinación macroscópica con antígeno termorresistente según la técnica descrita por Mazzone

et al. en 1974<sup>7,8</sup> y ELISA IgG según la técnica descrita por Vanasco et al.<sup>9,10</sup> Los sueros reactivos fueron luego confirmados por MAT usando 10 serovares representativos de 9 serogrupos de *Leptospira interrogans*: *castellonis*, *canicola*, *grippityphosa*, *copenhageni*, *hebdomadis*, *pomona*, *pyrogenes*, *tarassovi*, *hardjo* y *wolffi*. Las muestras humanas fueron consideradas positivas a partir de la dilución 1:50, las muestras porcinas a partir de 1:100 y las muestras bovinas a partir de 1:200.<sup>7</sup> Dado que el cultivo de leptospirosis no fue posible, se consideró como serogrupo infectante, a aquel que evidenció por MAT una diferencia mayor o igual a dos títulos en relación a los otros serogrupos reactivos.<sup>4</sup>

**Definición de caso.** Se definió como caso confirmado todo paciente con clínica y antecedentes epidemiológicos compatibles con resultado de TR y ELISA positivo, más resultado positivo por MAT. En el caso donde pudo obtenerse más de una muestra se confirmó por seroconversión.

**Resultados**

Se estudiaron serológicamente muestras correspondientes a los cinco trabajadores del tambo, 2 porcinos y 4 bovinos del campo afectado. Cuatro trabajadores fueron confirmados por el laboratorio. En la tabla 1 se observan las fechas de inicio de síntomas, del diagnóstico y los resultados de laboratorio obtenidos en cada uno de ellos. Cuando los casos 1 y 2 enfermaron, fueron reemplazados en las tareas del tambo por los casos 3, 4 y 5. Luego de aproximadamente 15 días de estar trabajando dos de estos últimos comenzaron con los mismos síntomas que los dos primeros. Uno de éstos (caso 3) fue el caso índice que motivó el estudio de este brote y permitió que se confirmara el caso 4 y, retrospectivamente, los dos primeros (casos 1 y 2).

**Resultados de laboratorio.** En el caso índice se confirmó el diagnóstico de leptospirosis por seroconversión en tres muestras sucesivas. La primera muestra, obtenida el 11/3/03 con sólo 3 días de evolución, resultó negativa para TR, ELISA y MAT. La segunda, obtenida el 14/3/03, con 7 días de evolución, fue positiva débil para las tres técnicas: TR, ELISA Y MAT. En la tercera muestra (16/3/03, con 9 días de evolución) TR y ELISA fueron positivas y se confirmaron por MAT; los serovares reactivos fueron: *L. canicola* (1:100), *L. icterohaemorrhagiae* (1:200), *L. pomona* (1:3 200), *L. tarassovi* (1:100) y del serogrupo *sejroe* (*L. wolffi* 1:200 y *L. hardjo* 1:400). Los valores de ELISA obtenidos fueron creciendo gradualmente desde la primera hasta la tercera muestra. En los otros tres casos confirmados, en los que no se pudo estudiar más de una muestra, la coaglutinación detectada por MAT frente a serovares de varios serogrupos confirmó que se trató de una infección reciente. Predominaron los anticuerpos frente al serogrupo *pomona*, con una diferencia mayor de 4 títulos respecto del resto de los serovares coaglutinantes, por lo cual se infirió que *pomona* fue el serogrupo infectante. Como se observa en la tabla 1 los casos 1, 2 y 4 fueron diagnosticados retrospectivamente, dieron positivas las tres técnicas en la única muestra estudiada.

Todas las muestras animales resultaron MAT positivas. En los porcinos el único serogrupo reactivo fue *pomona*, con títulos  $\geq$  1:12 800. En los bovinos la mayor reacción se observó ante el mismo serogrupo y los títulos observados frente a *L. pomona* fueron: 1:200 (1 animal), 1:6 400 (2 animales) y  $\geq$  1:12 800 (1 animal). En todos se evidenció muy poca coaglutinación por lo que podría inferirse que el serogrupo infectante tanto en los porcinos como en los bovinos fue *pomona*. Desafortunadamente las muestras de agua no pudieron obtenerse ya que la zona se había secado al momento de confirmar el caso índice e iniciar el estudio del brote.

**Tabla 2.** Resultados de laboratorio clínico. Brote de leptospirosis en un tambo en Entre Ríos, febrero-marzo de 2003.

	Valor de referencia	Caso 1	Caso 2	Caso 3: Caso índice	Caso 4	Caso 5
Rto. leucocitos (mm <sup>3</sup> )	4 000 - 9 000	Sin estudiar	Sin estudiar	8 700	10 400	Sin estudiar
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	140 000 - 200 000			255 000	131 000	
VSG (mm/hora)	0 - 10			56	30	
Creatinemia (mg/l)	8 - 14			13	16	
Uremia (g/l)	0.20 - 0.45			0.65	0.31	
Bil. directa (mg/100 ml)	< 0.2			2.74	0.80	
ASAT (UI/l)	4 - 20			50	20	
ALAT (UI/l)	2 - 18			72	16	
Sedimento urinario	0- 5 leuc./40x 0-2 hematies/40x			100 leuc. y 30 hemat. /40x. Abundantes cilindros	10 leuc. y 20 hemat./40x	

**Manifestaciones clínicas y tratamiento.** La mayoría de los casos presentaron enfermedad leve ya que no comprometió el estado general de los pacientes y sólo se manifestó por fiebre, cefaleas y mialgias. Sólo en el caso índice se constató enfermedad sistémica grave. En la tabla 2 se detallan las características clínicas de cada uno de los trabajadores. Los dos primeros casos fueron tratados en su lugar por cuadros de cefaleas y mialgias con analgésicos comunes; se desconocen más datos de investigación clínica como de laboratorio por no haberse sospechado en ese momento la enfermedad.

Durante el período de síntomas inespecíficos el caso índice también fue tratado sintomáticamente por fiebre, cefaleas y mialgias; ante la persistencia de los síntomas se consultó en la ciudad de Paraná. En ese momento el paciente presentaba ictericia y vómitos y se habían intensificado la mialgia y las cefaleas; se decidió su internación donde se constató derrame pericárdico moderado y, por laboratorio, función renal alterada. Se descartaron otras enfermedades infecciosas como brucelosis e infección por *Mycoplasma*. La complicación, gravedad y persistencia de los síntomas presentados por el caso índice motivaron la derivación de la primera muestra para el diagnóstico específico de leptospirosis. Este paciente fue tratado con hidratación intravenosa por la deshidratación que presentaba y se agregó ampicilina intravenosa ante la sospecha de leptospirosis. A las 48 horas del tratamiento intravenoso el paciente había mejorado notablemente, no tenía más vómitos ni cefaleas y había mejorado su función renal. Se decidió el alta sanatorial, continuó el tratamiento en forma oral hasta completar los 7 días y se controló ambulatoriamente.

El caso 4 se presentó con cefaleas, fiebre elevada, vómitos biliosos y mialgias. Consultó 3 días después del inicio de los síntomas ya que había mejorado con ácido acetilsalicílico. Al recibirse la confirmación del laboratorio se trató con amoxicilina por 7 días, con franca mejoría a las 48 horas de iniciado el tratamiento.

**Características generales de los casos y factores de riesgo.** De los cuatro casos confirmados, cuyas edades oscilaron entre los 24 y 32 años, tres eran hombres. Todos los individuos estudiados trabajaban en el mismo tambo, todos tuvieron contacto directo con bovinos pero no con porcinos y describieron haber observado la presencia de roedores sin haber tenido contacto directo con ellos. Los operarios realizaban todo el manejo de los animales, las faenas de ordeño, atendían los nacimientos y abortos bovinos. Ninguno de los operarios utilizaba protección personal.

Aunque al momento del estudio habían concluido los abortos, el ganado bovino fue tratado con estreptomycin y vacunación.

**Tabla 3.** Manifestaciones clínicas de los pacientes estudiados. Brote de leptospirosis en un tambo en Entre Ríos, febrero-marzo de 2003.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3: Caso índice	Caso 4	Caso 5
Fecha de inicio de síntomas	15/02/03	19/02/03	07/03/03	10/03/03	asintomático
Fiebre	sí	sí	sí	sí	no
Mialgias	sí	sí	sí	sí	no
Cefalea	sí	sí	sí	sí	no
Inyección conjuntival	sí	no	sí	sí	no
Falla renal	no	no	sí	sí	no
Falla hepática	no	no	sí	no	no
Derrame pericárdico	no	no	sí	no	no

**Discusión**

En la República Argentina son escasos los estudios de brotes de leptospirosis humana realizados y documentados, menos aún en zonas rurales de la mayoría de las provincias del país.<sup>11</sup> Se identificó un brote

de leptospirosis humana y animal durante los meses de febrero y marzo de 2003 ocurrido en un tambo de la provincia de Entre Ríos.

La gravedad del cuadro clínico del caso índice motivó su confirmación serológica, la detección del brote humano y, retrospectivamente, también del brote animal. Los otros tres pacientes presentaron sintomatología más leve, en ninguno de ellos se sospechó inicialmente leptospirosis.

Las condiciones climáticas, ambientales y laborales en zonas rurales de la provincia de Entre Ríos son muy similares a las de la provincia de Santa Fe pero en esta última se registran anualmente muchos más casos de leptospirosis urbana y rural; estos hechos sugieren que la frecuencia de la enfermedad en la provincia de Entre Ríos podría ser superior a lo estimado a partir del SINAVE. La subnotificación es generalmente atribuida a la falta de profesionales conocedores de la enfermedad para llevar a cabo el diagnóstico clínico, la existencia de formas clínicas inespecíficas que dificultan el diagnóstico diferencial con otras patologías y la falta de laboratorios en condiciones de realizar las pruebas diagnósticas específicas y confirmación de los casos.<sup>12</sup> Es muy probable que en este brote todos estos factores hayan estado presentes, sumándose además el hecho de haber ocurrido en una zona rural donde es más difícil aun el acceso a los servicios de salud.

El período de incubación de la leptospirosis es generalmente de 10 días con un rango de 2 a 20 días.<sup>6</sup> En este brote los dos últimos casos se produjeron luego de aproximadamente 15 días de comenzar a trabajar en el tambo, lo cual parece indicar que habrían adquirido la infección luego de un corto período de exposición, aun si se tiene en cuenta el menor período de incubación posible.

La leptospirosis se considera una enfermedad ocupacional.<sup>6</sup> El brote humano afectó a la casi totalidad de los operarios del tambo, lo cual implica que la magnitud del brote podría haber sido superior en el caso de ser mayor el número de las personas expuestas al riesgo.

Como consecuencia del estudio del brote humano se identificó que el agente etiológico tanto de los casos humanos como de los abortos bovinos fueron leptospiras del serogrupo *pomona*.

Probablemente las fuentes de agua generadas por las abundantes lluvias contaminadas con la orina de cerdos infectados con leptospiras de este serogrupo constituyeron la fuente de infección del brote bovino que generó los abortos. Finalmente, la infección humana podría haberse producido por contacto indirecto con estas mismas fuentes de agua que también podrían haber estado

infectadas con la orina tanto de porcinos como de bovinos o directamente por contacto con bovinos infectados, ya sea en las tareas de ordeño, manejo o atención de nacimientos y abortos de los animales sin mediar ningún tipo de protección personal. Sin embargo, el contacto directo durante las tareas diarias del tambo es más probable—la niña que no realizaba ninguna de estas tareas no enfermó—, y constituye esencialmente un riesgo laboral. Este estudio indicaría que las fuentes primarias de infección la constituyeron los

cerdos infectados, huéspedes naturales del serogrupo *pomona*, y que las posibles rutas de transmisión fueron las aguas estancadas infectadas con orina de estos animales o el contacto con los bovinos infectados.

Para evitar la aparición de este tipo de brotes en zonas bajas o inundables la medida de mayor impacto sería la implementación de un plan de vacunación anual antileptospiras en bovinos y porcinos. En esta región se debe prestar especial atención a que las vacunas a utilizar incluyan *L. pomona*. Para que la vacunación sea efectiva deben aplicarse inmunógenos sometidos a controles de calidad, establecer un adecuado plan de vacunación (en el primer año 2 dosis y luego 1 revacunación anual) y ser empleada preventivamente y no luego de ocurridos los primeros casos. En forma complementaria se deben incluir medidas de profilaxis «higiénico-sanitarias» como desmalezar, evitar el contacto de animales susceptibles con animales infectados y con roedores, así como evitar el contacto de los animales con charcos y aguas estancadas son medidas esenciales para el control. Frente a la aparición de abortos en animales de cría se debe sospechar leptospirosis e intentar confirmar su etiología. En los rodeos bovinos, ante la presencia de un brote de esta enfermedad es recomendable el uso de antibióticos como tratamiento y quimioprofilaxis con el objetivo de detenerlo y atenuar sus consecuencias. Al evitar los brotes animales se previenen los casos humanos. Sin embargo la utilización de guantes en el

contacto directo con los animales y el uso de botas en zonas anegadas podría reducir el riesgo de infección humana, aun durante brotes animales. La disponibilidad de una vacuna humana sería de gran utilidad en tamberos u operarios expuestos a alto riesgo laboral.

Este estudio descriptivo pone de manifiesto una vez más la subestimación de esta enfermedad tanto en la población humana como animal en algunas provincias de nuestro país y resalta la necesidad de motivar aun más la vigilancia activa para la detección de casos. Evidencia además la necesidad de realizar estudios de brote ante la aparición de casos para identificar la fuente y posibles rutas de transmisión y poder así implementar las adecuadas medidas de prevención y control de la enfermedad tanto humana como animal.

Recepción: 27/2/2004 - Aprobación: 15/4/2004

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



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

## Los pesticidas favorecen la enfermedad y los síntomas respiratorios

National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, Carolina del Norte, 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)



Jane A. Hoppin, Columnista Experta de SIIC  
Epidemióloga, especializada en Epidemiología Ambiental, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, Carolina del Norte, EE.UU.

### Abstract

Recent studies suggest that pesticides may contribute to respiratory symptoms and morbidity. We evaluated the association between personal pesticide application and a common respiratory symptom, wheeze, among 20 468 licensed pesticide applicators, primarily farmers, in Iowa and North Carolina who participated in the Agricultural Health Study. Over 19% of applicators reported wheeze in the past year. Sixteen of the 40 pesticides evaluated were associated with an increased odds of wheeze. Parathion, an organophosphate, had the strongest association. We observed increased wheeze associated with other pesticides suggested from the literature including paraquat and malathion. Studying the respiratory health effects of pesticides among farmers is challenging due to the nature of the pesticide products, patterns of pesticide exposure, and other contributing exposures on farms. Our analyses had sufficient power to control for other farm activities such as animal production. Self-selection into specific farming activities may result in underestimates of risk if sensitive individuals remove themselves from exposure. Future work needs to be longitudinal, collect exposure information simultaneously with symptoms, and examine other aspects of respiratory function.

Los datos actuales son escasos pero orientadores del papel interdependiente de los pesticidas en la evolución de los cuadros respiratorios. La identificación de agentes específicos ha estado limi-

tada a los casos informados en la literatura con relación al asma ocupacional y a estudios pequeños de trabajadores que se encontraban en contacto con uno o dos pesticidas.

Los organofosforados y carbamatos, la piretrina y los insecticidas piretroides, el herbicida paraquat y los fungicidas sensibilizadores de la piel han sido asociados con diversos efectos sobre la salud respiratoria en seres humanos. Insecticidas organofosforados (como fosdrin,<sup>1</sup> fention<sup>2</sup> y diclorvos<sup>2,3</sup>) y fungicidas (como captafol,<sup>4</sup> fluzinam, clortalonil<sup>5</sup> y tetracloroisoflortalonitrilo<sup>6</sup>) fueron relacionados con el asma ocupacional en casos informados. El metam sódico, un ditiocarbamato, fue vinculado con asma persistente inducida por irritantes entre sujetos expuestos a un derrame del tóxico desde un automóvil.<sup>7</sup> Breves estudios clínicos de informes sobre asmáticos sensibles a insecticidas han señalado que algunos de ellos poseen una disminución de la función pulmonar debida a la exposición a insecticidas en aerosol que contienen permetrinas.<sup>8,9</sup> a pesar de que no todas las fórmulas químicas provocaron este efecto.<sup>9</sup> En ensayos ocupacionales de trabajadores que tenían contacto con pesticidas, el paraquat se asoció con saturación insuficiente del oxígeno arterial en trabajadores de Sudáfrica<sup>10</sup> e incremento de broncoespasmo, disnea y bronquitis crónica en trabajadores nicaragüenses de plantaciones de banana. En agricultores de Kenia, la exposición a los organofosforados medida por inhibición de la acetil colinesterasa tuvo relación con el aumento de los síntomas respiratorios.<sup>12</sup>

El trabajo con pesticidas, su utilización sobre el ganado y su aplicación a través del aire han sido asociados con una mayor prevalencia de síntomas respiratorios en estudios del Medio Oeste de EE.UU.<sup>13-15</sup> Los habitantes de la China rural tenían prevalen-

cia más elevada de broncoespasmo vinculado con la exposición a los insecticidas independientemente de otros factores de riesgo comunes; la mayoría de los agentes empleados en esta región eran organofosforados y piretrinas.<sup>16</sup> La utilización de insecticidas en el hogar, en particular malatión, se comprobó en habitantes de Etiopía que presentaron con mayor frecuencia aumento del broncoespasmo y mayor sensibilidad cutánea.<sup>17</sup> Senthilselvan y col., en un ensayo de 1 939 hombres granjeros de Saskatchewan, informaron prevalencia más elevada de asma entre los granjeros que tenían contacto con carbamatos y organofosforados; particularmente, se halló relación entre el carbofurán con riesgo doble de contraer asma.<sup>18</sup>

Nuestros análisis de predictores químicos de broncoespasmo entre los granjeros<sup>19</sup> hicieron un aporte a través de la evaluación de la disnea asociada con pesticidas de uso frecuente. Utilizamos la historia de contacto con pesticidas informada por los propios afectados y la referencia de disnea de 20 468 participantes en el *Agricultural Health Study* (AHS), un estudio prospectivo de cohorte de trabajadores habilitados para la aplicación de pesticidas y sus cónyuges, en Iowa y Carolina del Norte.<sup>20</sup> El análisis transversal de los datos se limitó a los trabajadores privados, en primer lugar rurales, que habían completado la información sobre broncoespasmo, el uso de estos agentes en el año anterior, el hábito de fumar, y la historia de asma y atopía, así como de participación en las cosechas y en el manejo del ganado. Los sujetos aportaron información sobre la frecuencia a la cual utilizaron 40 pesticidas determinados en el último año. El broncoespasmo durante ese lapso se basó en el informe de por lo menos una crisis de disnea o ruidos en el pecho en los 12 meses últimos. Los cuestionarios del AHS están disponibles en el sitio [www.aghealth.org](http://www.aghealth.org).

Clasificamos la exposición a los pesticidas y las actividades vinculadas con ellos de diferentes maneras: individualmente, a través de la clase funcional (por ejemplo, insecticidas), y por clases químicas de interés *a priori* (por ejemplo, organofosforados).

Individualmente, se tomaron en cuenta dos situaciones para cada pesticida: si nunca o alguna vez fue usado; y la frecuencia de uso en el último año. Incluso creamos variables resumidas basadas sobre un total de días en el año de aplicación para todos los pesticidas, clases funcionales de pesticidas individuales (herbicidas, insecticidas, fungicidas y productos de fumigación) y clases químicas de interés *a priori* (organofosforados, carbamatos y tiocarbamatos).

Recurrimos a modelos de regresión logística para evaluar las diferencias de broncoespasmo relacionadas con el uso de pesticidas en el último año. Estos modelos se ajustaron por edad, estado de salud, hábito de fumar, historia de asma y atopía. Definimos historia de atopía como el diagnóstico médico de fiebre de heno o eczema informado por el propio profesional.

Evaluamos cada químico en forma individual en el modelo y comparamos los que lo empleaban con los que no lo hacían. Desde que la exposición a los pesticidas puede ocurrir en conjunto con otros tóxicos respiratorios, intentamos ajustar el análisis por esta variable incluyendo la exposición sumada en los modelos (por ejemplo pesticidas aplicados al mismo tiempo). Este tipo de ajuste no influyó los resultados. También evaluamos otros contactos vinculados con el uso de estos agentes incluyendo los métodos de aplicación de los pesticidas y el uso de solventes como aditivos.

Nuestros resultados identificaron 16 pesticidas asociados con disnea, de los 40 utilizados comúnmente en el último año. En todos los agrupamientos funcionales excepto los fumigantes, los agentes individuales estuvieron asociados con la disnea e incluyeron alguna forma de interés *a priori* como el paratión, un potente insecticida organofosforado, y el paraquat, un herbicida conocido como productor de fibrosis pulmonar independiente de la vía de exposición. Observamos una tendencia dosis respuesta para los herbicidas comunes, atrazina y alaclor, pero no para el herbicida más común: 2,4-D. Los días totales del empleo de pesticidas en general y los subgrupos que consideraron los días totales de insecticida y herbicida en el año estuvieron significativamente asociados con el incremento de la disnea pero solamente en los niveles de aplicación más elevados (por ejemplo, más de 60 días por año). No encontramos relación de dosis respuesta significativa para las clases químicas de interés *a priori*, lo que sugiere que solamente los pesticidas específicos contribuyen a la disnea y la utilización más asidua de los otros puede atenuar el efecto en

estas mediciones resumidas.

Nuestros resultados son acordes con aquellos señalados para el paraquat,<sup>10,11</sup> los organofosforados y los carbamatos<sup>17,21</sup> y la aplicación de químicos para el ganado,<sup>14</sup> pero sugieren un papel independiente para los herbicidas específicos, no descrito previamente. Tres insecticidas organofosforados (malatión, clorpirifos y paratión) fueron vinculados con aumento de la disnea; la asociación más fuerte y concluyente fue para el paratión. Los carbamatos –en primer lugar el carbofurán– se relacionaron con asma en un estudio anterior de granjeros;<sup>21</sup> nosotros observamos incremento de la disnea con carbaril, pero no con carbofurán. Sólo encontramos aumento de la disnea con el metalaxil y no con otros cuatro fungicidas. No estuvimos en condiciones de evaluar tendencias de dosis respuesta por la baja frecuencia en la utilización (menos de 5 días). Las piretrinas y los piretroides han sido identificados como tóxicos respiratorios.<sup>8,9,16</sup>

Nuestros análisis indicaron que la permetrina afectó las aves pero no los cultivos. Esto puede ser resultado de las distintas presentaciones de los productos para animales y cosechas, o de la confusión que deriva de la exposición animal residual a estos agentes; nuestros datos, de carácter transversal, resultaron insuficientes para indagar en este aspecto. Como Sprince y col.,<sup>14</sup> encontramos aumento de los síntomas respiratorios asociados con pesticidas del ganado. La comparación de nuestros hallazgos para la aplicación por medio aéreo de estos químicos con los del estudio reciente de Jones y col.<sup>15</sup> es compleja. La razón es que mientras nosotros observamos mayor disnea entre individuos que emplean este método, vimos incremento de la disnea con la mayoría de los otros métodos. Desde que los granjeros los aplican por medio de una gran variedad de procedimientos, la evaluación del impacto de los pesticidas individuales puede ser más apropiada que la consideración del método independiente del pesticida utilizado.

La mayor sorpresa de nuestros hallazgos fue la asociación de los herbicidas, junto con el paraquat, con la disnea. Los efectos del paraquat sobre la función respiratoria han sido estudiados en detalle,<sup>10,11</sup> pero la participación de otros herbicidas no había sido informada. Pese a que no observamos aumento de la fatiga con todos los herbicidas, 11 tuvieron tendencias significativas a la dosis respuesta. El EPTC, el paraquat y el herbicida de petróleo condicionaron incrementos de 30% en el riesgo de padecer broncoespasmo/riesgo de no padecerlo, con mayor prevalencia de disnea cuando existía utilización más frecuente de herbicidas. Nosotros controlamos para exposición simultánea potencial los pesticidas en nuestros modelos utilizando información de un manual de referencia de cultivos;<sup>22</sup> sin embargo, estos datos pueden no reflejar enteramente las prácticas del campo.

Las características de los productos pesticidas, los tipos de exposición en las poblaciones estudiadas y la exposición simultánea a varios agentes influyen sobre el diseño del estudio y la interpretación de resultados.

Si bien nuestro estudio se encontraba entre los primeros en identificar asociaciones individuales de pesticidas con síntomas respiratorios entre trabajadores rurales, no podemos saber exactamente si a tales asociaciones ha contribuido el propio pesticida o alguno de los componentes de la presentación comercial. Los pesticidas se venden como productos que contienen una pequeña fracción de ingrediente pesticida activo y "otros ingredientes" que componen el resto del producto; éstos son señalados como información confidencial del negocio, no disponible públicamente. Estos "otros ingredientes" pueden incluir desde solventes (por ejemplo, benceno, destilados de petróleo) a polvos (por ejemplo, corcho) con su contribución relativa al producto y su alteración más allá de su vida útil.<sup>23,24</sup> De este modo, mientras que la literatura toxicológica sobre los ingredientes activos puede no sugerir efectos respiratorios en seres humanos, otras características de los productos pesticidas pueden ser un factor común de todos los productos que estuvieron asociados con la disnea. No poseemos datos que evalúen el impacto de la fórmula química en forma directa; además, observamos que individuos que informaron el empleo de solventes como aditivos de pesticida han incrementado la fatiga cuando se los comparó con aquellos que no lo hacían.

Al identificar poblaciones de riesgo de elevada exposición a pesticidas, hay dos grupos que sobresalen: los trabajadores de la industria de los pesticidas y los que son responsables de su aplica-

ción. Los primeros posiblemente tienen el más alto potencial de exposición porque, aunque manipulan un número limitado de ingredientes activos, éstos no están diluidos y deben manipularlos diariamente; en tanto, los trabajadores rurales se exponen a una variedad más amplia de productos pesticidas, pero con menor frecuencia. Los fabricantes pueden ser menos proclives a estar en contacto con los pesticidas, ya que la mayoría de estos químicos se produce en sistemas cerrados; por el contrario, los sujetos encargados de aplicarlos se exponen a un contacto mayor, ya que deben mezclar y posteriormente aplicar los pesticidas a sus cosechas y animales. A través del estudio de una población rural hemos podido comparar el impacto sobre la salud de un amplio número de pesticidas en las concentraciones en que se encuentran libres en el medio ambiente. Como los granjeros interactúan con varios tóxicos respiratorios, incluidos polvos de animales y de granos, que pueden ser mucho más comunes que las circunstancias de contacto con los pesticidas, son necesarias extensas muestras poblacionales para explorar los efectos independientes de éstos.

Entre los individuos participantes del AHS, los trabajadores rurales utilizan estos productos en un promedio de diez días al año, mientras que los animales trabajan con ellos a diario.<sup>19,25</sup> Aun con este bajo índice de exposición anual, hemos sido capaces de identificar asociaciones independientes con ambos, pesticidas y animales,<sup>25</sup> debido al gran tamaño de nuestra muestra y a la heterogeneidad de las actividades rurales de los individuos participantes.

Ciertos cambios en las actividades de los granjeros fueron asociados con la reducción en la función pulmonar y el deterioro de los síntomas respiratorios en trabajadores procesadores de granos y cuidadores de cerdos en el norte de Europa.<sup>26,27</sup> Radon y colaboradores<sup>28</sup> examinaron ocho estudios de cohorte ocupacionales de efectos sobre la salud respiratoria y vieron que individuos con bronquitis crónica al momento del ingreso al estudio tenían un 23% más de posibilidades de dejar el lugar de trabajo comparados con trabajadores que no la padecían.

La gente que habita en el campo tiende a ser más saludable que la población general debido a sus bajos índices del hábito de fumar y a los altos niveles de actividad física.<sup>29</sup> No obstante, la proporción de disnea entre los trabajadores rurales es más elevada que en la población general.<sup>19,30</sup> Nuestro estudio, así como otros sobre los síntomas respiratorios de trabajadores rurales, no incluyó una población de sujetos no expuestos como control. La muestra fue lo suficientemente extensa como para reconocer los individuos que no tenían contacto con todos los agentes de interés; sin embargo, no hubo una muestra de individuos que no hayan tenido al menos alguna exposición potencial a tóxicos respiratorios durante su experiencia de vida rural. Esta opción conservadora de un grupo referente interno puede subestimar el impacto de la exposición, particularmente si se lo compara con la población general, que tiene índices más bajos de disnea y, presumiblemente, menor exposición. La observación de asociaciones significativas entre pesticidas y disnea en una población sana autoseleccionada sugiere que otros grupos menos saludables de la población pueden estar involucrados en las mismas o, posiblemente, en mayores proporciones. Sin embargo, esta exposición es de tipo laboral y puede no reflejar el verdadero im-

pacto del contacto domiciliario a los pesticidas, particularmente en los residuos de polvos y alimentos.

El estudio de los pesticidas y sus efectos sobre la salud del sistema respiratorio es relativamente nuevo. Para evaluar si los pesticidas producen efectos sobre ésta, los ensayos futuros necesitarán ser longitudinales, obtener registros de exposición prospectivos y una información más amplia sobre todos los aspectos del estado de la función pulmonar. Este tipo de análisis con seguimientos prolongados permitirá no solamente identificar los pesticidas individuales sino también evaluar la interacción entre la exposición de los granjeros y la capacidad para reconocer la falta de seguimiento debida a los efectos sobre la condición respiratoria. Las mediciones del grado de exposición permitirán identificar pesticidas específicos o sus componentes y ayudarán a reducir los errores de clasificación referidos a la exposición. La literatura disponible sobre estos agentes y sus efectos respiratorios ha considerado un número de registros que incluyeron los síntomas,<sup>11,17,19</sup> la función pulmonar y otros aspectos clínicos,<sup>10,11,15,21,31</sup> y la enfermedad respiratoria.<sup>11,21</sup> Los síntomas pueden proveer mejor relación de corto plazo con la exposición habitual, pero la función pulmonar aporta indicación más sólida orientada al potencial deterioro a largo plazo.

La atopia influye en la respuesta de los granjeros a algunos, pero no a todos, los tóxicos respiratorios.<sup>32</sup> En nuestro estudio, no vimos respuesta diferencial de esta patología con la mayoría de los pesticidas; sin embargo, para tres inhibidores de la acetil colinesterasa (benomil, fonofos, y malatión) nuestros resultados fueron orientadores de una respuesta más marcada entre los individuos atópicos. El malatión ha sido asociado con mayor riesgo de sensibilidad a *D. pteronyssinus* en etíopes.<sup>17</sup> Las mediciones del estado de hipersensibilidad favorecerán la investigación para dilucidar si los individuos atópicos son más susceptibles a los pesticidas y ayudar a develar los mecanismos subyacentes.

Los pesticidas pueden contribuir a los síntomas respiratorios en adultos. Nuestros análisis permitieron individualizar químicos asociados con la disnea independientemente de otros agentes comunes en el campo. Con el fin de profundizar estos estudios a partir de este trabajo, se necesitan ensayos longitudinales, reunir datos integrales e información sobre la enfermedad, control sobre la falta de seguimiento, y obtener registros de exposición previa a las mediciones del trabajo en curso. Dado el extendido uso de pesticidas alrededor del mundo, la comprensión de sus efectos sobre la salud es un desafío clave para la salud pública.

Recepción: 26/8/2003 - Aprobación: 25/9/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): 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
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	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.