

Trastornos musculoesqueléticos asociados al uso prolongado de computadoras



Hong Kong Journal of Occupational Therapy



Los factores psicosociales y físicos influyen en gran medida en el desarrollo de trastornos musculoesqueléticos en personas que trabajan muchas horas frente a una computadora.

Hong Kong, China

Con el rápido desarrollo de la tecnología moderna los equipos con monitores (ECM) se han vuelto parte del mobiliario común de los lugares de trabajo. Los trastornos musculoesqueléticos relacionados con la actividad laboral comprenden una amplia gama de alteraciones inflamatorias y degenerativas. Las quejas comunes entre los usuarios de ECM se concentran en los hombros, la espalda, el cuello y, en menor medida, los brazos y las piernas.

La prevalencia de síntomas musculoesqueléticos asciende al 63% entre los usuarios de ECM. Estas patologías pueden provocar pérdidas económicas importantes y disminuir la productividad del trabajador.

Estudios anteriores ya habían revelado la relación entre molestias musculoesqueléticas y actividad laboral. Por ejemplo, las personas que trabajan con ECM presentan mayores molestias que quienes no lo hacen, y las alteraciones aumentan a medida que se prolonga la exposición a los equipos.

Existe una importante relación entre las molestias en las muñecas y las manos, y los turnos laborales de 7 horas o más con ECM. El sexo también es un factor modulador de la prevalencia de los trastornos. Los trabajadores sedentarios de sexo femenino que realizan una actividad repetitiva tienen un nivel de alteración más elevado que su contrapartida masculina. Por otra parte, las mujeres tienen más tendencia a realizar doble turno que los hombres, lo que aumenta de forma sustancial su exposición a los ECM. Además, prefieren trabajos menos extenuantes, pero con más movimientos repetitivos.

El uso confortable de los ECM se ha convertido en una de las mayores preocupaciones de los trabajadores en los lugares de trabajo. Los autores de este ensayo tuvieron por objetivo identificar los factores de predicción de las molestias musculoesqueléticas, en las trabajadoras sedentarias de sexo femenino.

En el estudio se incluyeron 67 mujeres cuyos trabajos requerían el uso de un computador durante más de dos horas al día. A todas se les realizó una entrevista y luego se efectuaron mediciones antropométricas en los lugares de trabajo.

De las mediciones surgieron los siguientes resultados. La altura

mouse-codo fue un factor predictor para dolor en la columna lumbar, mientras que la altura teclado-codo lo fue para dolor en los hombros y parte superior de la espalda. El aspecto psicosocial y el uso acumulativo de ECM también fue un factor importante de molestias.

En conclusión, los autores afirman que este estudio avala la naturaleza multifactorial de la relación entre las molestias musculoesqueléticas y el lugar de trabajo y los aspectos psicosociales del trabajo. También agregan que los parámetros podrían ser importantes para la evaluación de la utilización de computadoras en el ámbito laboral.

Exposición del lactante a antibióticos maternos



Postgraduate Medical Journal

Se analizan los aspectos que deben ser considerados cuando se emplean antimicrobianos durante el amamantamiento.

Chandigarh, India

El uso de antibióticos es bastante común entre mujeres que amamantan, e implica el potencial pasaje de las drogas a sus hijos. Si bien la mayoría de los fármacos administrados durante este período no provocan daño a los bebés y casi no hay contraindicaciones para el amamantamiento cuando es necesaria la medicación materna, el inicio y continuación de la lactancia en estas circunstancias es un tema controvertido. Por un lado, los riesgos pueden ser sobredimensionados, lo que lleva a la suspensión de una droga necesaria o a la interrupción de la lactancia. En el otro extremo, el uso indiscriminado de medicamentos puede provocar una situación potencialmente riesgosa para el niño. Además, una droga que puede ser segura durante el embarazo puede no serlo en el lactante. Este artículo examina los aspectos de la utilización de terapia antibiótica durante el amamantamiento.

Los antibióticos constituyen una de las drogas más frecuentemente prescritas en las madres después del parto. Además, de los efectos adversos inmediatos en los bebés algunas drogas pueden tener efectos sobre su crecimiento y desarrollo. Los niños prematuros, con los sistemas hepático y renal más vulnerables, presentan un riesgo mayor que los nacidos a término. Debido a que en embarazadas o mujeres que amamantan no se llevan a cabo estudios sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos y a que los ensayos en animales son difíciles de extrapolar a los seres humanos, existe un aspecto ético a considerar cuando se administran en este grupo de pacientes.

La mayoría de los componentes de la leche materna son similares a los del plasma y teóricamente todas las drogas tienen el potencial para cruzar desde el plasma materno a la leche. El pasaje de las moléculas depende de los mecanismos usuales que regulan la transferencia a través de las membranas biológicas, principalmente difusión pasiva a través de un gradiente de concentración, transporte activo en contra de un gradiente de concentración y difusión transcelular (difusión entre células adyacentes). Entre éstos, las rutas más importantes son la difusión pasiva de las moléculas a través de las paredes endoteliales de los capilares maternos y el transporte activo. En orden de importancia relativa, los factores que determinan el pasaje de los antibióticos a la leche materna incluyen las propiedades fisicoquímicas de las moléculas, los factores

individuales maternos y las variaciones entre los lactantes en su capacidad para metabolizar las drogas.

Los antibióticos pueden moverse a través de las membranas biológicas sólo en su estado no ionizado; este movimiento depende del pKa de la molécula, del pH del plasma y del pH de la leche materna, según la ecuación de Henderson-Hasselbach ($\text{pH} = \text{pKa} + \log [\text{base}/\text{ácido}]$). Debido a que el pH de la leche es menor que el plasmático (7.2 *versus* 7.4, respectivamente), las moléculas de drogas débilmente ácidas como las sulfonamidas y penicilinas se acumulan en altas concentraciones en el plasma, mientras que aquellas débilmente básicas tales como eritromicina, lincomicina y metronidazol tienden a concentrarse en la leche. De este modo, el grado de ionización de una droga determina en gran medida su tendencia a permanecer en el plasma o en la leche materna. La unión a proteínas de los antibióticos es el segundo factor más importante que determina el pasaje a la leche. La transferencia es mayor en presencia de una baja unión a proteínas plasmáticas. Algunas drogas pueden presentar escasa unión a las proteínas plasmáticas pero unirse a las de la leche, las cuales son cualitativamente diferentes de las primeras. Por ello, aunque los antibióticos lleguen al lactante, hay pocas consecuencias. La vida media de los fármacos también determina la concentración plasmática; aquellos con mayor vida media tienden a acumularse y ser transferidos con respecto a los que se eliminan rápidamente. El peso molecular de la molécula y la solubilidad lipídica son factores contribuyentes menores al proceso global de pasaje de drogas.

Teóricamente es posible calcular la cantidad de droga que puede transferirse del plasma materno a la leche mediante el índice de concentración en la leche/concentración en plasma (índice M/P). En general, un bajo índice M/P implica una menor cantidad en la leche. Sin embargo, el índice M/P a menudo no se correlaciona adecuadamente con la cantidad real de la droga en la leche. Su valor mejora si se calcula mediante el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) del fármaco en la leche y en el plasma. La dosis de droga recibida por el lactante es luego calculada a partir de la concentración plasmática materna, el índice M/P del AUC y el volumen de leche ingerido. La dosis en el bebé puede expresarse como porcentaje de la dosis materna. Convencionalmente, se utiliza un punto de corte del 10% como factor indicador para guiar la prescripción de una droga durante la lactancia.

La marcada variación interindividual en la leche materna puede provocar que diferentes madres que reciben la misma dosis de antibióticos transfieran distintas cantidades de droga a sus bebés. Además, hay una significativa variación intraindividual con el tiempo, especialmente en el pH. En efecto, la leche tiende a ser más ácida con la madurez; el calostro tiene un pH de cerca de 7.4, mientras que el de la leche de transición es de casi 7.05. La leche de las madres de bebés prematuros tiene un contenido más alto en proteínas, mientras que la leche proveniente del último seno que succionó el niño tiene un contenido más alto de grasas y mayor pH y puede concentrar las drogas solubles en grasas. También se especuló que el aumento en el flujo sanguíneo mamario provoca mayor liberación de droga en la leche, aunque no se ha establecido su significado. El tejido mamario tiene la capacidad de metabolizar algunos medicamentos tales como las sulfonamidas, lo cual puede alterar la exposición del lactante según si hay o no metabolitos activos.

La distinta capacidad de los lactantes para metabolizar las drogas depende de variaciones en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de moléculas bioquímicas, que a su vez están determinados principalmente por la edad gestacional. Los bebés prematuros presentan una limitación significativa en estos aspectos, especialmente por la inmadurez de los sistemas de aclaramiento renal y hepático. Los niños alcanzan la capacidad metabólica de los adultos sólo en la última parte de la infancia. Del mismo modo, las enzimas que median procesos metabólicos como oxidación y glucuronidación están

desarrolladas en forma incompleta en los neonatos. Otros factores que alteran la absorción incluyen el tiempo de vaciado gastrointestinal, el grado de reflujo gastroesofágico y el área de superficie intestinal relativamente menor. Por último, los efectos colaterales y las reacciones adversas a las drogas no siempre se relacionan con la dosis, ya que a menudo existen reacciones idiosincráticas no predecibles, por lo cual dos lactantes que reciben la misma cantidad de sustancia pueden comportarse de forma diferente.

En general, los antibióticos tienen el potencial de producir tres problemas potenciales en los lactantes. Primero, pueden modificar la flora intestinal y alterar los mecanismos de defensa, con la consiguiente aparición de diarrea y malabsorción de nutrientes. Segundo, pueden tener efectos directos que pueden estar relacionados o no con la dosis. Por último, los antibióticos pueden alterar e interferir con los cultivos microbiológicos de los bebés en los que se sospecha sepsis. Sobre la base de estos principios, los antibióticos pueden clasificarse en tres categorías: 1) aquellos seguros para la administración en mujeres que amamantan (aminoglucósidos, amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, drogas antituberculosas, cefalosporinas, macrólidos, trimetoprima-sulfametoxazol); 2) aquellos cuyos efectos en los lactantes son desconocidos y deben utilizarse con precaución (cloranfenicol, clindamicina, dapsona, ácido mandélico, metronidazol a bajas dosis, ácido nalidixico, nitrofurantoina, penicilinas y tetraciclinas), y 3) las drogas no recomendadas (metronidazol en dosis únicas y altas y quinolonas).

Como regla general, es esperable que las drogas de la misma clase se comporten de la misma manera en los lactantes, aunque la seguridad de un agente no siempre implica que sea igual para otros miembros de la clase. Entre los antibióticos, las cefalosporinas parecen ser las más seguras para cualquier generación y vía de administración; aunque las de tercera generación tienen mayor potencial para alterar la flora intestinal y los agentes individuales varían con respecto a su índice M/P. En forma similar, los macrólidos son también antibióticos seguros, aunque pueden alterar la flora intestinal. Los aminoglucósidos, si bien son transferidos a la leche materna, tienen baja biodisponibilidad oral y no son absorbidos por los lactantes, por lo cual son relativamente seguros. Sin embargo, existe un riesgo potencial de efectos directos evidenciados por la comunicación de un caso de diarrea sanguinolenta en un lactante cuya madre recibía gentamicina y clindamicina (se encontraron ambas drogas en niveles significativos en la leche y la diarrea mejoró cuando se suspendió el amamantamiento en forma temporal). Las sulfonamidas son excretadas en la leche, pero esto no implica riesgos en lactantes sanos nacidos a término. No obstante, se recomienda que sean evitadas en madres de bebés pretérmino, enfermos o en niños con hiperbilirrubinemia o déficit de glucosa-6 fosfato. Con estas excepciones, la Academia Americana de Pediatría (AAP) considera a las sulfonamidas compatibles con la lactancia. La combinación con trimetoprima también es segura.

Si bien las penicilinas son comúnmente prescritas en madres que amamantan, no hay evidencias sólidas de su seguridad. Estas drogas tienen el potencial de alterar la microflora intestinal del niño y producir diarrea. Sin embargo, la AAP las considera compatibles con la lactancia. Por el contrario, no se recomienda el uso de quinolonas en mujeres que amamantan, por su riesgo supuesto de artropatía observado en estudios en animales. Además, se observó fototoxicidad con algunas quinolonas durante la exposición a la luz ultravioleta o al sol. Hay un solo informe sobre la administración de ciprofloxacina en una madre, que no produjo efectos adversos en el bebé. No obstante, los fabricantes recomiendan un lapso de 48 horas entre la última dosis de ciprofloxacina y el reinicio de la lactancia. Las tetraciclinas deben evitarse durante la lactancia debido a los posibles riesgos de tinción dental del niño y los efectos adversos sobre su desarrollo óseo. También debe evitarse el uso de metronidazol en una única dosis alta, aunque las dosis

convencionales pueden utilizarse con precaución.

La isoniacida, si bien es compatible con la lactancia, tiene el potencial de interferir con el metabolismo de ácidos nucleicos y puede provocar hepatotoxicidad en el niño. De este modo, cuando las mujeres que amamantan se encuentran bajo tratamiento con isoniacida, se recomienda el examen regular de los niños en búsqueda de neuritis periférica y hepatotoxicidad. La estreptomina no acarrea riesgo de ototoxicidad en los lactantes debido a su mala absorción intestinal. Hay pocos datos disponibles acerca de etambutol, rifampicina y pirazinamida, pero su uso es compatible con el amamantamiento.

Entre los agentes antivirales, son compatibles con la lactancia aciclovir, amantadina y valaciclovir y se desconocen los efectos de los antirretrovirales famciclovir, foscarnet y ganciclovir. Al respecto, el aciclovir es transferido en cantidades insignificantes a la leche materna, pero su poca absorción intestinal lo hace compatible con la lactancia. Debido a que el aciclovir es el metabolito activo del valaciclovir, este último también se considera seguro, aunque no hay estudios disponibles en seres humanos. No hay información disponible con respecto a ganciclovir, y aunque famciclovir y foscarnet son detectables en cantidades significativas en la leche, no hay datos acerca de efectos sobre los lactantes.

Con respecto a los agentes antimicóticos, el ketoconazol se considera compatible con la lactancia, mientras que se desconocen los efectos del pasaje a la leche materna de fluconazol, flucitosina, itraconazol y terbinafina. Entre las drogas antipalúdicas se consideran compatibles con la lactancia: cloroquina, hidroxiclороquina y quinina, aunque se encuentran en cantidades variables en la leche, mientras que se desconocen los efectos de mefloquina, pentamidina, proguanil, primaquina y pirimetamina. Esta última puede provocar graves reacciones adversas como supresión de la médula ósea.

Se desconocen los efectos durante la lactancia de drogas antihelmínticas como mebendazol, pamoato de pirantel, praziquantel, quinacrina, tiabendazol y piperazina. Se observó que el mebendazol disminuyó la producción de leche en algunas mujeres.

Aunque el riesgo de transferencia de antibióticos a través de la leche materna nunca puede ser eliminado, puede disminuirse en algún grado. Las estrategias para minimizar la exposición de los bebés a los efectos adversos de los antibióticos administrados a sus madres son las siguientes: 1) conocimiento de las reacciones adversas de los fármacos; 2) prescripción juiciosa de los antibióticos (necesidad real, sopesar riesgos y beneficios); 3) disminución del pasaje de los antibióticos a la leche materna (prescripción de antibióticos con baja biodisponibilidad oral y rápido aclaramiento plasmático, uso de antibióticos locales/tópicos cuando sea factible, modificación de la dosis del antibiótico materno para evitar la acumulación de la droga y la toxicidad para el bebé, alimentación del niño inmediatamente antes de la dosis antibiótica, utilización de maderas durante el pico de concentración plasmática del antimicrobiano, la suspensión temporaria de la lactancia es el último recurso), y 4) monitoreo del lactante (vigilancia sobre la aparición de efectos adversos, inesperados o inexplicables que pueden ser inespecíficos como letargia, rechazo del alimento o específicos como diarrea; confirmación de que éstos estén relacionados con el tratamiento materno, monitoreo de niveles séricos).

Si bien no existen dudas de que la lactancia materna es la mejor forma de alimentación para los bebés, cuando la madre se encuentra en tratamiento antibiótico a corto o largo plazo deben analizarse ciertos aspectos clínicos, socioculturales y éticos. Actualmente, sobre la base de estudios farmacocinéticos y comunicaciones de casos, es posible determinar los efectos de ciertos antimicrobianos en los lactantes. Es factible minimizar la exposición del lactante mediante el conocimiento de las reacciones adversas, la prescripción cuidadosa y la modificación de los esquemas antibióticos.

Importancia del compromiso respiratorio en la leucemia aguda



Leukemia



Los eventos respiratorios ocurren con frecuencia en los pacientes con leucemia aguda durante la etapa de inducción de la quimioterapia y constituyen un factor de mal pronóstico.

París, Francia

El análisis prospectivo de pacientes con leucemia aguda demostró que con frecuencia sufren afecciones respiratorias que adquieren importancia para su pronóstico posterior. Esto fue demostrado en un estudio realizado por investigadores del Departamento de Hematología, Hospital Hotel Dieu, París, Francia. El objetivo fue determinar la incidencia, las causas y el valor pronóstico de los eventos respiratorios ocurridos durante la etapa de inducción de la quimioterapia en pacientes con leucemia aguda.

A lo largo de un año de seguimiento, entre diciembre de 2000 y noviembre de 2001, se incluyeron en la evaluación 65 pacientes consecutivos con diagnóstico de leucemia aguda. Durante el tratamiento quimioterápico de inducción se analizó la ocurrencia de algún evento respiratorio definido como cualquier episodio con signos o síntomas respiratorios como disnea, tos, expectoración, dolor torácico, rales, hemoptisis, infiltrado pulmonar en la radiografía, o problemas de oxigenación. Cada evento fue confirmado y seguido por un hematólogo y un neumonólogo. Se obtuvo información sobre enfermedades respiratorias previas de los pacientes (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tuberculosis), el hábito de fumar y enfermedades cardíacas preexistentes.

De los 65 individuos analizados, en 30 (46%) se registró al menos un evento respiratorio durante la quimioterapia de inducción. Se observó una relación significativa entre los eventos respiratorios y las enfermedades respiratorias preexistentes o el hábito de fumar. La causa fue infecciosa en 34% de los casos, otra causa establecida en el 42% y fue indeterminada en el 24% restante. El padecimiento de este tipo de eventos en estos pacientes se asoció en forma independiente con pobre evolución clínica y ausencia de remisión completa.

En conclusión, la ocurrencia de eventos respiratorios es frecuente en pacientes con leucemia aguda en etapa de inducción de quimioterapia e independientemente de su etiología representan un factor asociado a mal pronóstico. Este hecho resalta la importancia del diagnóstico temprano y la administración del tratamiento adecuado en cada caso. Finalmente, los autores resaltan la necesidad de estudios multicéntricos que incluyan pacientes con alto riesgo para confirmar estos resultados.

Efecto del consumo de alcohol en la diabetes mellitus



Annals of Internal Medicine



Si bien el consumo moderado de alcohol se asocia con un riesgo disminuido de diabetes, no es recomendable para quienes padecen la enfermedad.

Nueva York, EE.UU.

Los autores realizaron una revisión sistemática de la literatura médica para evaluar los efectos del consumo de alcohol en cinco aspectos diferentes de la epidemiología y el tratamiento de la diabetes: incidencia, control glucémico, adhesión a la terapéutica y comportamientos de autocuidado, complicaciones asociadas a la medicación y complicaciones de la enfermedad. De esta manera, se buscaron en MEDLINE los informes publicados desde 1966 y hasta la tercera semana de agosto de 2003. Se incluyeron finalmente 32 estudios, de los cuales 27 estaban basados en diabetes tipo 2, dos evaluaron conjuntamente la diabetes tipo 1 y la 2, y en 3 no se especificó el tipo de diabetes.

Una limitación encontrada fue que no se utilizaron pruebas para la pesquisa estándares para el diagnóstico de diabetes. Otra limitación fue que la ingesta de alcohol fue evaluada sólo en el comienzo de los trabajos.

Seis estudios usaron tanto una medición objetiva de la incidencia de diabetes y una medida no dicotómica y categórica del consumo de alcohol: en cinco de estos informes se halló una relación en forma de U entre el consumo de alcohol y la incidencia de diabetes, con bebedores moderados teniendo el menor riesgo para el desarrollo de diabetes, y los no bebedores y aquellos con consumo excesivo con un riesgo más alto.

Al comparar con los no bebedores, las personas que consumieron de uno a tres tragos diarios tuvieron una reducción del 33% al 56% en el riesgo de diabetes. Comparados con los bebedores moderados, los consumidores de más de tres tragos diarios tuvieron hasta un riesgo 43% mayor, pero la diferencia fue encontrada estadísticamente significativa sólo en 2 estudios.

Tres estudios hallaron una relación inversa entre el consumo de alcohol y la incidencia de diabetes, teniendo los bebedores moderados una reducción del 43% al 46% en el riesgo en comparación con los no bebedores. La cantidad de alcohol asociada con el riesgo más bajo en estos estudios varió desde aproximadamente un trago diario en mujeres hasta tres tragos diarios en hombres. Estos estudios fueron coherentes con aquellos que informaron una relación con forma de U. De esta manera, los autores realizaron una revisión sistemática de la literatura para evaluar el efecto del consumo del alcohol sobre el

riesgo para diabetes mellitus, su manejo y las complicaciones de la enfermedad.

La mejor evidencia sugiere que el consumo moderado se asocia con un riesgo disminuido de diabetes, mientras que el consumo excesivo puede estar asociado con un riesgo incrementado. Más aún, la ingesta de cantidades moderadas de alcohol parece no tener un efecto agudo sobre el control glucémico en personas diabéticas. No hallaron estudios que evaluaran los efectos de su uso en los comportamientos de autocuidado de la diabetes.

Datos limitados sugieren que el consumo de alcohol en conjunto con una sulfonilurea o una tiazolidinediona no incrementa el riesgo para un efecto adverso de las drogas. El análisis realizado por los autores demostró que el consumo leve a moderado en personas con diabetes se asoció con un descenso en el riesgo de eventos cardiovasculares.

Aunque los resultados de los estudios no fueron similares, el balance de la evidencia sugiere la existencia de una relación en forma de U entre el consumo de alcohol y el riesgo para diabetes. Comparados con los no bebedores, los moderados (aquellos que consumen hasta tres tragos diarios) tienen un riesgo 33% a 56% menor para la diabetes.

Adicionalmente, las personas con un consumo más elevado, tienen un 43% mayor de riesgo para la diabetes.

Esta revisión realizada por los autores sugiere que el consumo de una cantidad moderada de alcohol no deteriora en forma aguda el control glucémico. De hecho, los datos sugieren que el consumo puede resultar en una disminución pequeña de la concentración plasmática de glucosa en personas con diabetes tipo 1 o tipo 2. Este descenso puede ser resultado de una secreción aumentada de insulina o secundaria a la reducción de la gluconeogénesis a nivel hepático. Sin embargo, existe una carencia de datos que evalúan los efectos a largo plazo. No se hallaron estudios que remarcaran los efectos del consumo de alcohol sobre la adhesión a la medicación hipoglucemiante, el automonitoreo de glucosa, dieta o ejercicio.

Los datos disponibles sugieren que el consumo de dos o tres tragos y la toma de sulfonilureas o tiazolidinedonas no resulta en eventos adversos. Aunque no hallaron estudios bien conducidos del efecto del alcohol sobre las complicaciones de la terapia con biguanidas, los facultativos deberían estar alertas a la ingestión excesiva de alcohol y el uso concomitante de metformina, porque se potencian los efectos para la producción de acidosis láctica.

Esta revisión demuestra además que el consumo leve a moderado se asoció con una disminución del 34% al 55% en el riesgo para enfermedad coronaria y un descenso del 55% al 79% en el riesgo de muerte secundaria a una coronariopatía. Este hallazgo es coherente con los estudios epidemiológicos realizados en la población general. Sobre la base de estos datos, parece razonable informar a los pacientes que el consumo moderado de alcohol no parece estar asociado con resultados adversos.

Sin embargo, y debido a que la mayor parte de la evidencia disponible es del tipo de observación, estos datos no pueden apoyar la recomendación de la ingesta de alcohol en personas con diabetes o en riesgo de padecerla.

Identificación del ganglio centinela con medio de contraste no iónico



Journal of Computer Assisted Tomography



La inyección subcutánea de medio de contraste no iónico es un método promisorio para la demostración mediante tomografía computarizada de los vasos linfáticos y el ganglio linfático centinela.

Tokushima, Japón

La biopsia del ganglio linfático centinela se ha convertido en un procedimiento estándar para realizar cirugías más conservadoras en estadios tempranos de cáncer mamario. La utilización combinada de radioisótopos y colorante es considerada actualmente más eficiente para la identificación de ganglios linfáticos centinela que el uso aislado de cada uno de estos métodos. La efectividad del método combinado supera el 90%. No obstante, la técnica con radioisótopos requiere equipos costosos y el uso de procedimientos especiales para manejar pacientes positivos en la evaluación por este método en quirófano. En Japón, debido a la legislación y los costos, pocos hospitales de comunidad han instalado recursos de medicina nuclear. Por ello, hasta ahora se han empleado sólo métodos de tinción.

Para obtener imágenes de los ganglios y vasos linfáticos, la linfografía indirecta parece ser más conveniente que la administración intralinfática directa del medio de contraste. Suga y colaboradores (*Surgery; Invest Radiol*, 2003), quienes utilizaron linfografía por tomografía computarizada con administración conjunta de agentes de contraste convencionales, informaron 100% de detección de ganglio centinela en animales y voluntarios normales.

Los autores iniciaron ensayos experimentales y clínicos con empleo de tomografía computarizada tridimensional con inyección subcutánea de contraste no iónico. El propósito de este trabajo fue relatar dicha experiencia.

El estudio incluyó 15 casos de cánceres mamaros observados en T1 y T2. La tomografía computarizada se efectuó con inyección por vía subcutánea de 1 ml de iopamidol en un área subareolar del tejido mamario afectado, creándose posteriormente imágenes tridimensionales. Los ganglios linfáticos centinela predichos a partir de las imágenes y los valores de la tomografía computarizada fueron evaluados para determinar si eran idénticos a los identificados por el método de tinción.

Once de los 15 casos evaluados (73%) mostraron vasos linfáticos resaltados con drenaje en el primer ganglio linfático: el ganglio centinela. Este fenómeno fue claramente demostrado en la linfografía por tomografía computarizada al primer minuto siguiente a la inyección de iopamidol. Se reconocieron también ganglios centinela resaltados en 10 casos (67%). Las imágenes tridimensionales, creadas por el método VR (*volume-rendered*),

mostraron las relaciones anatómicas existentes entre los vasos linfáticos drenantes, el ganglio centinela y las estructuras circundantes, como el músculo pectoral y los vasos sanguíneos mayores. En algunos casos se observó un vaso linfático aferente drenando hacia un ganglio linfático centinela opacificado, así como un vaso eferente al minuto de la inyección; luego pudo observarse un ganglio distal conectado con el vaso eferente a los 3 minutos.

En 4 casos el vaso linfático aferente no pudo ser demostrado; sin embargo, los autores predijeron satisfactoriamente el ganglio centinela en 2 de ellos. En un caso, el ganglio linfático más resaltado fue claramente diferente de los restantes; en otro, el ganglio centinela fue predicho mediante monitoreo de los valores de tomografía computarizada de ganglios linfáticos. La detección del ganglio centinela fue infructuosa en sólo 2 casos (13%). El curso temporal de los valores de tomografía computarizada de los ganglios linfáticos axilares también proveyó importante información. En la mayoría de los casos, el valor de la tomografía computarizada para el ganglio centinela aumentó rápidamente tras la inyección subcutánea, alcanzando su pico en 1 minuto. En comparación con el ganglio centinela, los otros ganglios mostraron valores pico muy diferentes y patrones de curso temporal también disímiles. En un caso, el valor de tomografía computarizada para un ganglio linfático distal aumentó entre el primer y tercer minuto, asociándose con disminución del valor en el ganglio centinela; esto sugirió la existencia de flujo del medio de contraste desde el ganglio centinela hasta el distal. En una paciente en la cual el medio de contraste fue administrado en la vena antes de la inyección subcutánea, ni el vaso linfático ni el ganglio centinela fueron observables en la linfografía por tomografía computarizada. Pese a que los valores de tomografía computarizada en el punto de realce de contraste no fueron significativamente diferentes entre los ganglios linfáticos detectados, el valor obtenido por tomografía computarizada de un ganglio linfático disminuyó con mayor lentitud que los otros puntos del primer minuto, y su valor se incrementó nuevamente hasta el punto del tercer minuto tras la inyección subcutánea. Esto sugiere que el medio de contraste fluyó primero dentro de este ganglio linfático en particular; esto es, el ganglio centinela.

Todos los ganglios centinela predichos en las linfografías por tomografía computarizada en 13 casos fueron confirmados como idénticos a los demostrados por el método de tinción durante la operación. Así, la tasa de identificación para la detección de ganglios centinela por este método fue de 87% (13/15 casos). En 1 de 2 casos infructuosos, el ganglio centinela no pudo ser definido ni siquiera por el método de tinción. De este modo, la tasa de concordancia para ambos métodos fue del 93% (14/15 casos). Respecto de la diferencia de procedimientos, la inyección subcutánea de 1 ml de iopamidol en una región subareolar, antes de la inyección intravenosa, proporcionó resultados constantes y satisfactorios; en 10 de 11 casos (91%) en los que se empleó este procedimiento pudo demostrarse claramente un vaso linfático con drenaje hacia el ganglio centinela. Otros métodos, como la inyección peritumoral y/o la inyección tras la tomografía realizada con contraste, han proporcionado variados resultados. No hubo reacciones adversas significativas agudas o tardías durante y luego de la inyección subcutánea de iopamidol sin anestesia local.

Este ensayo clínico realizado en pequeña escala sobre la demostración del ganglio centinela mediante linfografía por tomografía computarizada tridimensional en pacientes con cáncer mamario temprano empleó la inyección subcutánea de 1 ml de iopamidol en una región subareolar de la mama afectada. Después de 1 y 3 minutos de la inyección se observó claramente en la tomografía computarizada un vaso linfático resaltado y el ganglio centinela en la mayoría de los casos. La imagenología axilar por tomografía computarizada tridimensional, con linfografía que emplea medio de contraste indirecto no iónico, señalan los expertos, ayudará a los cirujanos a obtener una guía visual clara para efectuar la biopsia del ganglio linfático centinela. Este método podría ser una alternativa a los radioisótopos, lo que permitiría su amplia utilización en hospitales de comunidad.

Avances en el diagnóstico genético de las arritmias

Progress in Cardiovascular Diseases



La identificación de los genes modificadores podrá mejorar los diagnósticos basados en la genética, la estratificación del riesgo, y la implementación de acciones en pacientes con arritmias relacionadas con los canales de Na⁺.

Nueva York, EE.UU.

El correcto equilibrio de las corrientes iónicas subyace a la excitación y relajación cardíaca normal. La modificación de dicho equilibrio por defectos genéticos, polimorfismos, acciones terapéuticas y anomalías estructurales puede provocar fenotipos arritmogénicos que llevan al síncope, convulsiones, y a la muerte súbita cardíaca. Los defectos congénitos producen una imprevisible expresión de fenotipos con penetrancia variable, aun dentro de la misma familia. Por otra parte, síndromes fenotípicamente opuestos y superposición de arritmogenicidad cardíaca pueden también provenir de la misma mutación, por lo que la relación entre las mutaciones genéticas y los síndromes clínicos ha comenzado a incrementar su complejidad.

La estimulación cardíaca se origina en el nódulo sinoauricular y se propaga a través de la aurícula hacia el nódulo auriculoventricular. El impulso luego entra en el sistema de conducción de Purkinje, que entrega la onda estimuladora a los ventrículos. La estimulación ventricular se disemina desde el endocardio hacia el pericardio y se acopla a la contracción de los ventrículos, lo que genera la presión sistólica. La relajación de la contracción se acopla a la fase de repolarización eléctrica, lo que permite el llenado de los ventrículos antes del nuevo estímulo.

Los trastornos de las corrientes iónicas producen variaciones en la magnitud o en la duración de la fase plana de repolarización, y esto conduce a cambios adversos en el comportamiento eléctrico cardíaco espacial y temporal.

El electrocardiograma (ECG) muestra variaciones de los potenciales eléctricos en varios lugares de la superficie corporal, que reflejan los gradientes temporales y espaciales durante cada fase del ciclo cardíaco. La despolarización auricular se observa como ondas P, mientras que la ventricular se refleja en el complejo QRS. La repolarización ventricular se manifiesta como onda T, y la repolarización auricular por lo general no se visualiza en el ECG, debido a que ocurre aproximadamente al mismo tiempo que la despolarización ventricular con gradientes relativos mucho más pequeños.

Las alteraciones en la amplitud o duración de los potenciales de acción celular pueden ser debidas a cambios en el acople entre las células, defectos heredados de los canales iónicos, acciones

terapéuticas o desequilibrio electrolítico, y se reflejan como desviaciones del ECG.

El síndrome del QT largo (SQTL) es un conjunto de trastornos cardíacos caracterizados por la prolongación del intervalo QT, y se manifiesta clínicamente por síncope, convulsiones epileptoides, o muerte súbita debida a arritmias cardíacas, si bien los portadores del síndrome frecuentemente permanecen asintomáticos. El SQTL puede ser heredado o adquirido. La forma adquirida es generalmente el resultado de acciones terapéuticas farmacológicas tendientes a manejar trastornos no relacionados con la disfunción cardíaca. Muchas medicaciones, incluidos los antihistamínicos, antipsicóticos, antibióticos y antiarrítmicos pueden predisponer a los pacientes a arritmias letales. Las formas adquiridas de SQTL también pueden ser el resultado de anomalías estructurales eléctricas provenientes de otros trastornos del ritmo, de isquemia cardíaca, y de una amplia gama de cardiopatías. Las formas heredadas del SQTL son predominantemente autosómicas dominantes, mientras que las formas menos comunes de tipo autosómico recesivo producen fenotipos más graves. Estas formas heredadas o congénitas son el resultado de mutaciones en 7 genes conocidos hasta el presente, que codifican para las proteínas cardíacas tales como los canales iónicos, subunidades accesorias, y una proteína moduladora asociada, responsable de dirigir el potencial de acción en el corazón.

El primer locus del SQTL (QTL1) se relacionó con mutaciones en el gen KCNQ1 que codifica la subunidad alfa del canal de voltaje para la entrada del potasio. Iks es el resultado de la unión de 2 subunidades: KCNQ1 y KCNE1, que se ha demostrado que resumen las propiedades de barrera de la Iks nativa, el activador lento de la corriente rectificadora de retardo del potasio que desempeña un papel crítico en la repolarización cardíaca, así como de necesario reductor del potencial de acción de la frecuencia, en respuesta a los incrementos de dicha frecuencia cardíaca. Las mutaciones homocigotas de KCNQ1 producen la rara forma autosómica recesiva del SQTL, caracterizada por sordera bilateral y un grave fenotipo cardíaco.

El gen HERG ha sido implicado en el SQTL2 relacionado con el cromosoma 7, que codifica para una subunidad alfa del canal de voltaje para la entrada del potasio, con características estructurales y biofísicas fisiológicamente únicas y significativas. El HERG inactiva rápidamente y desactiva lentamente, produciendo el pasaje de pequeñas corrientes externas, aunque significativas corrientes transitorias de repolarización que contribuyen al acortamiento del potencial de acción. Las mutaciones en el HERG que producen SQTL llevan a reducción de la corriente de potasio, ya sea por supresión negativa dominante, canales no funcionales, o por intercambio de errores. Los canales del HERG constituyen el objetivo de medicaciones utilizadas en forma habitual, y son por lo tanto responsables de muchos casos de SQTL adquirido.

La subunidad del canal HERG se identificó originalmente por medio de estudios genéticos en pacientes con SQTL congénito, y la incorporación de subunidades mutantes por lo general es causa de reducción de la corriente del Ikr, el componente activador rápido de la corriente rectificadora de retardo, lo que conduce a prolongación del potencial de acción ventricular. El retraso en la repolarización ventricular predispone al corazón a posdespolarizaciones tempranas arritmogénicas. Tanto los efectos celulares de estas anomalías congénitas como los cambios en el ECG resultantes, son similares a los observados con la inhibición de los canales HERG por una variedad de compuestos.

Se ha observado que las mutaciones en la isoforma del canal del voltaje de sodio de entrada SCN5A, subyace al QTL3. Las mutaciones del SQTL en el SCN5A generalmente se manifiestan a través de ruptura en la inactivación del canal, produciendo un persistente componente de corriente no inactivador. Los pacientes con mutaciones QTL3 tienden a presentar anomalías dependientes de la frecuencia cardíaca, y la incidencia de eventos arrítmicos es más probable que aparezca cuando dicha frecuencia cardíaca es baja, como sucede durante el reposo.

El QTL4 se relacionó con el cromosoma 4q25-27 hace varios

años, y se identificó el fenotipo clínico con disfunción del nódulo sinoauricular y episodios de fibrilación auricular. Las mutaciones de Ankirina B, una proteína que actúa esencialmente como adaptadora entre las proteínas de membrana y el citoesqueleto, se ha demostrado que causan un desarreglo en la organización celular de la bomba de Na⁺, el intercambiador Na⁺/Ca²⁺, y el receptor de trifosfato de inositol, todos los cuales son proteínas de unión de la Ankirina B. La disfunción de esta última es causa de arritmias mortales y SQT4.

La subunidad beta de Iks, KCNE1, subyace a la forma de SQT5. KCNE1 tiene una región transmembranaria única, así como extremos amino extracelulares y carboxilos intracelulares. Las mutaciones homocigotas en KCNE1 pueden causar fenotipos cardíacos muy graves, mientras que las heterocigotas se manifiestan a través de supresión dominante negativa.

Las mutaciones en MiRP1, también conocido como KCNE2, se han encontrado responsables del SQT6. Una mutación y 1 polimorfismo producen aumento de la susceptibilidad para las arritmias cuando los pacientes reciben tratamiento con antibióticos.

Las mutaciones en el gen KCNJ2, un rectificador interno del canal de K⁺, se han asociado con el SQT7, cuyo fenotipo se caracteriza por prolongación del intervalo QT con arritmias ventriculares, así como con parálisis periódicas y anomalías del desarrollo esquelético. Las mutaciones en los canales KCNJ2 provocan supresión dominante negativa de la corriente interna rectificadora de potasio, produciendo prolongación de la fase terminal del potencial de acción cardíaco y, en el contexto de reducción del K⁺ extracelular, posdespolarizaciones retardadas y arritmias espontáneas, aunque sin fenotipos mortales.

El síndrome de Brugada es un síndrome arritmico caracterizado por bloqueo de rama derecha, elevación del segmento ST en el ECG, y taquiarritmias ventriculares que producen frecuentemente muerte súbita. Las mutaciones en SCN5A han sido relacionadas con el síndrome de Brugada, y provocan reducción característica de INa.

Existen trastornos aislados de la conducción cardíaca, que se observan en el ECG como alargamiento del complejo QRS, lo que indica retraso de la excitación ventricular, asociándose con bradicardia y manifestaciones de síncope. Se ha constatado que las mutaciones en SCN5A causan enfermedad aislada de la conducción cardíaca, y son la consecuencia de un desplazamiento despolarizante de la curva de activación del canal de Na⁺.

Recientemente se han identificado por lo menos 3 locus en el canal cardíaco de sodio, en los cuales la misma mutación puede producir diferentes fenotipos patológicos. La inserción de un residuo de ácido aspártico en el carboxilo terminal del SCN5A puede producir síndrome de Brugada o SQT. Además, la mutación del mismo residuo de histidina o cisteína provoca Brugada o SQT, respectivamente, indicando que la región proximal del C terminal es una estructura potencialmente importante para la función de los canales de sodio.

La solución parece residir en la heterogeneidad intrínseca del sustrato miocárdico subyacente con el cual interactúan los canales mutantes de Na⁺. El miocardio ventricular se compone de por lo menos 3 tipos celulares distintos referidos a las células pericárdicas, miocárdicas y endocárdicas, las que exhiben propiedades electrofisiológicas diferentes que se reflejan en distintos síndromes clínicos.

¿Cómo puede diferenciarse el síndrome de Brugada de la enfermedad aislada de la conducción cardíaca? La evidencia experimental sugiere que la reducción del INa es un denominador común en ambos síndromes, por lo que distintos mecanismos que incluyen índices reducidos de curación por inactivación, inactivación más rápida subsecuente a la apertura del canal, y defectos del intercambio proteico, subyacen a la pérdida de la función del canal de Na⁺ en el síndrome de Brugada. Esta explicación, sin embargo, no justifica la elevación del segmento ST observada en dicho síndrome sin grandes intervalos QRS, y disminución de la conducción en la enfermedad aislada de la conducción cardíaca, y viceversa.

La intervención farmacológica, con frecuencia dirigida al tratamiento de síndromes no relacionados con enfermedad cardíaca, puede incrementar la susceptibilidad de algunos pacientes a los trastornos del ritmo amenazantes para la vida. Esto puede deberse a vulnerabilidad subyacente proveniente de trastornos genéticos o polimorfismos, género, o anomalías estructurales que proporcionan un sustrato que permite el inicio de los desencadenantes arritmicos. Por desgracia, comentan los autores, existen muchos ejemplos de efectos colaterales inadvertidos de los agentes farmacológicos sobre los canales cardíacos de K⁺, por lo que el testeado de la afinidad de esos nuevos agentes terapéuticos para dichos canales de K⁺, se ha convertido en un hecho común en los procesos de desarrollo de drogas.

La amplia diversidad en la expresión fenotípica de los defectos genéticos entre los individuos afectados por mutaciones idénticas de los canales iónicos cardíacos, es probable que esté influida por otras amenazas genéticas distintas de los locus patológicos primarios. Los estudios de correlación entre el genotipo y el fenotipo, muestran significativa variabilidad de los fenotipos entre individuos afectados por las mismas mutaciones causales. La presentación clínica está determinada por complejas interacciones entre los genes causales, el trasfondo genético (genes modificadores) y los factores medioambientales.

Los potenciales modificadores de arritmias con base genética incluyen género, estados febriles, estimulación adrenérgica, moléculas señaladoras, quinasas proteicas y fosfatasa asociadas a los canales, y sustratos individuales electrofisiológicos y morfológicos.

La identificación de los genes modificadores, concluyen los autores, complementará los estudios actuales que han localizado y caracterizado los genes causales, lo que puede mejorar el diagnóstico basado en la genética, la estratificación del riesgo, y la implementación de acciones preventivas y terapéuticas en pacientes con arritmias relacionadas con los canales de Na⁺.

La alteración cognitiva se asocia con enfermedad carotídea



Annals of Internal Medicine

La persistencia de la asociación entre deterioro cognitivo y gran estenosis asintomática de la carótida interna izquierda luego del ajuste para las estenosis derechas, indica que dicho vínculo no se debe a factores de riesgo cardiovascular aterosclerosis.

San Francisco, EE.UU.

El deterioro cognitivo es común entre las personas añosas, con prevalencia del 25% en quienes tienen 65 años o más, y del 65% a partir de los 85 años. Se asocia con discapacidad, internación y muerte temprana. El infarto cerebral contribuye aproximadamente al 50% de los casos, a veces junto con la enfermedad de Alzheimer. La estenosis de la arteria carótida interna y el engrosamiento de la capa íntima y media de las carótidas comunes se asocian con infartos cerebrales asintomáticos, homolaterales o contralaterales con respecto al lado de la mayor patología. Algunos estudios sugieren que la estenosis de la carótida interna podría ser factor de riesgo para el déficit cognitivo, aun en personas sin antecedentes de accidente cerebrovascular, aunque

otros ensayos no pudieron demostrar tal asociación.

El Examen del Estado Mini-Mental Modificado (EEMM) determina inicialmente la función cognitiva en el hemisferio cerebral dominante, que es el izquierdo en más del 98% de los individuos diestros. Sus resultados son con frecuencia normales en pacientes diestros con accidentes cerebrovasculares o lesiones tumorales del hemisferio derecho. Si la enfermedad de la arteria carótida es la causa del deterioro cognitivo, la alteración debería estar asociada con enfermedad del lado izquierdo y no del derecho, y puesto que ambas arterias deberían estar afectadas de la misma manera por los factores de riesgo cardiovascular sistémicos, la asociación causal debería persistir luego del ajuste para enfermedad del lado derecho y para los factores de riesgo vascular.

El *Cardiovascular Health Study* es un estudio prospectivo, aleatorizado, de observación de hombres y mujeres a partir de los 65 años. Se incluyeron 5 202 participantes estadounidenses entre 1989 y 1990, y 687 individuos afroamericanos adicionales entre 1992 y 1993. Se restringió el análisis a los pacientes diestros, excluyendo a quienes presentaban antecedentes de accidente cerebrovascular o endarterectomía carotídea.

Los exámenes basales incluyeron cuestionarios estándar acerca de los antecedentes personales, y evaluaciones físicas y de laboratorio. Se efectuó ecografía de las arterias carótidas en los exámenes de 1992 y 1993, y las determinaciones se estandarizaron entre los centros, interpretándose en forma central por lectores designados a ciego para la información clínica.

La función cognitiva se determinó anualmente por medio del EEMM, y la alteración cognitiva se definió con puntuación de menos de 80 puntos en dicha escala.

Se examinó la asociación entre la enfermedad arterial carotídea asintomática y la alteración del conocimiento en un análisis transversal basado en los datos de 1992 y 1993, y en un análisis longitudinal de declinación cognitiva durante 5 años de seguimiento. Se presentan los resultados con estenosis del 75% o más (alto grado) en comparación con aquellos sin estenosis, y entre los participantes en el cuarto cuartil en relación con el primer cuartil para el engrosamiento de las capas media e íntima.

Los valores fueron comparados en forma estadística entre los grupos por medio de la prueba de chi cuadrado o del test t, y se emplearon análisis de regresión logística para evaluar las asociaciones con la alteración y declinación cognitivas, estimándose los *odds ratios* y los intervalos de confianza del 95%.

De los 4 373 participantes sin antecedentes de accidente cerebrovascular o endarterectomía carotídea examinados por ecografía carotídea, 4 006 eran diestros. Treinta y dos participantes presentaban estenosis de alto grado de la carótida interna izquierda y 29 del lado derecho; 5 de estos 61 pacientes tenían estenosis de alto grado en ambos lados.

El engrosamiento de la íntima y media de la arteria carótida común se dividió en 4 cuartiles para ambos lados; los factores de riesgo fueron mayores en aquellos pacientes ubicados en el cuarto cuartil.

Las puntuaciones del EEMM fueron menores en los participantes con estenosis de alto grado de la carótida interna izquierda, en comparación con aquellos que no presentaban estenosis de dicho lado. La diferencia fue menos notoria entre los pacientes con estenosis de alto grado derecha, comparados con aquellos sin estenosis del lado derecho. La puntuación en el EEMM menor de 80 fue más común entre los pacientes con alto grado de estenosis carotídea interna izquierda, que en los individuos sin estenosis de dicho lado. La asociación fue similar y permaneció significativa luego del ajuste para la estenosis de la carótida interna izquierda, las características demográficas y los factores de riesgo vascular. Para las estenosis de alto grado del lado derecho la asociación fue de menor magnitud y no significativa.

Los engrosamientos de la capa media e íntima en la carótida común izquierda y derecha se correlacionaron, asociándose con menor puntuación en el EEMM, y las alteraciones cognitivas fueron más comunes en los pacientes con engrosamiento en el cuarto cuartil, y similares para aquellos con enfermedad del lado izquierdo o derecho.

Entre los 4 006 participantes en el análisis transversal, 3 698 (92%) tenían por lo menos 1 seguimiento del EEMM y se incluyeron en el análisis longitudinal. En dicha evaluación, las estenosis de alto grado se hallaron en la carótida interna izquierda en 28 participantes y en 20 en la carótida derecha; 5 de esos 48 individuos presentaban estenosis de alto grado en ambos lados.

La declinación cognitiva, que se definió como la disminución promedio de 1 punto por año en el EEMM, se observó en el 23.6% de la cohorte. Catorce (50%) de los 28 participantes presentaban estenosis de alto grado de la carótida interna izquierda y sufrían declinación cognitiva, comparados con 264 (19%) de 1 402 sin estenosis izquierda. La asociación entre estenosis de alto grado de la carótida interna izquierda y declinación cognitiva persistió luego del ajuste para las estenosis del lado derecho, características demográficas, y factores de riesgo vascular.

La disminución promedio anual en la puntuación del EEMM fue mayor entre los participantes con más engrosamiento de las capas media e íntima de las arterias carótidas comunes. Dicha declinación cognitiva se observó en mayor proporción independientemente de que el engrosamiento fuera en el lado izquierdo o en el derecho, y estas lesiones continuaron siendo significativas para el engrosamiento de la carótida común izquierda en toda la cohorte.

Los autores señalan que se ha comprobado que la enfermedad arterial carotídea estaba asociada con alteración y declinación de la función cognitiva. El vínculo entre estenosis de alto grado de la arteria carótida interna izquierda y dicha alteración cognitiva fue particularmente importante, y persistió luego del ajuste para la enfermedad contralateral y los factores de riesgo para enfermedad vascular, si bien solamente 32 pacientes presentaban estenosis izquierda de alto grado. La estenosis de la carótida derecha de alto grado, presente en 29 de los participantes, no se asoció con deterioro cognitivo. La declinación cognitiva también tendió a ser más frecuente en pacientes con estenosis izquierda; aunque la magnitud de dicho efecto fue menor que para la alteración cognitiva, probablemente debido a que la duración del seguimiento fue demasiado corta. Los diferentes patrones observados entre la enfermedad izquierda y derecha, argumentan en contra de la hipótesis de que la estenosis de alto grado de la arteria carótida interna sea simplemente un marcador para la enfermedad vascular y sus factores de riesgo. Más que esto, sería una relación directa, comentan los autores, entre la estenosis de la carótida interna y la disfunción cerebral que produce la alteración cognitiva.

El engrosamiento de la íntima y la media de la arteria carótida común también estuvo asociado con alteración cognitiva, si bien las relaciones entre la enfermedad izquierda y derecha fueron similares y se atenuaron luego del ajuste para los factores de riesgo de enfermedad vascular. Estos hallazgos son coincidentes con la hipótesis de que dicho engrosamiento constituye un marcador para factores de riesgo subyacentes y aterosclerosis generalizada, más que una causa directa de alteración cognitiva.

Los autores concluyen que estudios futuros de las terapias para las estenosis de la arteria carótida interna, deberían considerar llevar a cabo seguimientos de largo plazo para evaluar la alteración cognitiva en personas con enfermedad localizada en el lado izquierdo. La reducción del riesgo para dicha alteración y declinación del conocimiento puede producir un beneficio importante para las acciones tendientes a tratar las enfermedades de la carótida y sus factores de riesgo.

Impacto de la edad en el riesgo cardiovascular



Atherosclerosis Supplements



Diversos factores vasculares y metabólicos asociados con un mayor riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares parecen aumentar con la edad.

Helsinki, Finlandia

Existen diversos factores de riesgo asociados con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV), siendo muchos de ellos modificables como el hábito de fumar, la dislipemia, la hipertensión y la diabetes tipo 2. Sin embargo, el principal factor de riesgo sería la edad. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que los factores de riesgo metabólicos aumentan con la edad. En este trabajo, J. Tuomilehto del Instituto Nacional de Salud Pública, Universidad de Helsinki, Finlandia, revisa las evidencias disponibles sobre la posible interacción de los factores de riesgo metabólicos y la edad. También analiza cómo afectaría esta interacción el tratamiento de los pacientes.

Evidencias epidemiológicas han indicado a las dislipidemias como un importante factor de riesgo independiente de ECV, siendo la relación lineal y continua desde niveles bajos a altos de colesterol, sin un punto de corte definido; impidiendo asesorar a los pacientes. En las personas mayores, sin embargo, la relación es diferente, observándose en individuos entre 65 y 95 años que tanto un nivel bajo como alto de colesterol total confieren mayor riesgo de desarrollo de ECV y mortalidad. En este grupo etario niveles bajos de HDLc serían un factor más determinante de riesgo que el nivel de LDLc. La hipertensión constituye otro factor definido de riesgo cardiovascular. La presión sanguínea tiende a aumentar con la edad. La reducción del riesgo de desarrollo de ECV evidenciada con el control de la presión arterial es significativamente menor en ancianos que en personas jóvenes. Otros factores asociados con mayor riesgo de ECV son la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico. Sin embargo, el efecto de la diabetes no sería tan importante en los ancianos como en la gente joven.

La reducción o el control de estos factores de riesgo vasculares y metabólicos ha sido el principal objetivo para disminuir la incidencia de ECV. En algunos casos también se evaluó el efecto de la edad sobre los tratamientos. Estudios basados en cambios en el estilo de vida demostraron los beneficios de la dieta y la práctica de actividad física sobre los niveles lipídicos que serían útiles en todos los rangos de edad. A su vez, diversos tratamientos farmacológicos incluyendo estatinas han permitido reducir el LDLc y no parecerían tener diferencias en su efecto en relación con la edad. El control de la presión sanguínea también sería clave en la reducción del riesgo cardiovascular. Los beneficios de las drogas

antihipertensivas fueron demostrados en todos los grupos de edades tanto en lo que respecta al control de la presión sanguínea como en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares. El tratamiento de la diabetes con un adecuado control de la glucemia también permite reducir el riesgo cardiovascular. La combinación de dieta y actividad física es útil para disminuir la incidencia de esta enfermedad. Esta terapia basada en cambios en el estilo de vida demostró una mayor reducción de los eventos cardiovasculares en las personas mayores comparadas con las jóvenes.

El control de los factores de riesgo potencialmente modificables es clave para la reducción de los eventos cardiovasculares. Si bien estos factores y el riesgo en sí aumentan con la edad, las evidencias demuestran que diversas estrategias serían útiles para controlarlo, incluyendo tanto cambios en el estilo de vida como tratamientos farmacológicos; evidenciándose en muchos casos mayores beneficios con la normalización de estos parámetros en las personas mayores comparadas con las jóvenes.

Dieta y prevención de las enfermedades dentales



Public Health Nutrition

Existen evidencias contundentes de la asociación de caries y erosión del esmalte dental con la cantidad y frecuencia de ingestión de azúcares refinados.

Newcastle, Reino Unido

Las enfermedades dentales más frecuentes son las caries, el desarrollo de defectos del esmalte, la erosión dentaria y la enfermedad periodontal. La principal causa de pérdida dental es la caries en la cual la dieta cumple un papel preponderante. También lo hace como factor etiológico de la erosión, cuya incidencia continúa creciendo, ya que existen componentes dietarios que contribuyen a defectos del esmalte (hipoplasia, fluorosis) y debido a los ácidos que provienen de las bebidas sin alcohol. Sin embargo, su importancia en la enfermedad periodontal es mínima.

Las enfermedades dentales ocasionan gastos importantes tanto a los gobiernos de países desarrollados como subdesarrollados (5% al 10% del gasto en salud). En estos últimos, la prevalencia de caries es muy elevada y se considera que el 90% permanece sin tratar porque sus costos son desproporcionadamente altos y por la poca importancia que le dan las autoridades sanitarias. Además, debe tenerse en cuenta que las enfermedades dentales impactan en la autoestima y en la calidad de vida.

La fortaleza de la evidencia que vincula a los azúcares de la dieta con el riesgo de caries dental se encuentra en la multiplicidad más que en el poder del resultado de los estudios individuales. La evidencia contundente es aportada por los estudios de intervención, pero su punto débil es que fueron realizados en la época anterior a los fluoruros. En la actualidad no sería posible repetirlos debido a códigos éticos más rigurosos. La mayoría de los estudios que evidenciaron una asociación entre el consumo de azúcares y las caries se realizaron también en época previa a los fluoruros. El fluoruro reduce el riesgo de caries, pero no lo elimina por completo. Debe señalarse que muchas poblaciones en países en desarrollo todavía no se hallan expuestas a los fluoruros, pero sí a un incremento en la cantidad y en la frecuencia de azúcares libres y otros carbohidratos fermentables de la dieta. Sin dudas, el fluoruro reduce el riesgo

de caries, pero no siempre equilibra los factores de la dieta involucrados en la formación de caries.

Muchos de los estudios que investigaron la asociación entre la dieta y las caries son de diseño transversal. Dado que la caries es una enfermedad progresiva que ocurre en un período de tiempo, es probable que los factores dietarios presentes varios años antes ayuden a alcanzar los niveles actuales de enfermedad. Los estudios longitudinales que monitorizan los cambios en las caries y los relacionan con factores de la dieta aportan una evidencia más fuerte que los estudios de diseño transversal, pero son relativamente menos frecuentes. Los realizados estudiaron poblaciones con consumo elevado de azúcares y baja variación entre individuos, lo que probablemente representa las débiles asociaciones que se han informado.

Los ensayos que superaron el problema de un escaso rango de variación entre los sujetos son estudios de series en el tiempo, que monitorizaron las caries dentales luego de un cambio marcado en la dieta; por ejemplo, aquellos realizados durante la Segunda Guerra Mundial y estudios de poblaciones realizados antes y después de la introducción de azúcares en la dieta. Estos muestran con claridad que los cambios en la incidencia de caries dentales reflejan los cambios en el crecimiento económico y en el aumento del consumo de azúcares. Algunos informes han discutido que los cambios en la ingesta no ocurrieron en forma aislada y que el consumo de almidones refinados también varió, afirmando que todos los carbohidratos pueden participar en el proceso de desarrollo de caries. Sin embargo, existen ejemplos de que a pesar del descenso en la ingesta de azúcares y del aumento de los almidones, los niveles de caries disminuyeron.

La evidencia muestra que el nivel bajo de azúcares libres (monosacáridos y disacáridos adicionados a los alimentos por los fabricantes, cocineros o consumidores, más los azúcares presentes en forma natural en la miel, jugo de frutas y almíbar) se corresponde con bajos niveles de caries. Un objetivo poblacional basado en el nivel de consumo de estos azúcares libres permite, además de la evaluación de los riesgos, el monitoreo de la salud dental.

Existe evidencia de que la curva que muestra la relación entre caries y nivel de sacarosa tiene forma de S. Con niveles bajos de consumo de sacarosa (igual o menor de 10 kg/persona/año [27.4 g/d]) el nivel de caries dentales es muy bajo. Cuando el consumo anual alcanza 15 kg/persona/año, las caries se incrementan y se intensifican con la mayor disponibilidad de la sacarosa. Con niveles más altos (alrededor de 35 kg/persona/año) la curva se aplanan y se alcanza un nivel de saturación, por lo que un incremento adicional en el consumo de sacarosa no aumenta las caries en forma apreciable. De esta manera, los beneficios del descenso de azúcares libres pueden ser mayores con niveles de consumo más elevados justo por debajo del nivel de saturación. En algunos países la exposición a los fluoruros alteró la relación entre caries y sacarosa; por lo tanto, la exposición generalizada puede incrementar el valor de consumo seguro. Un investigador sugirió que en aquellos lugares donde el fluoruro en el agua de consumo alcanza 0.7-1 ppm, o el 90% de las pastas dentales contienen fluoruros, la relación entre las caries y el azúcar cambia e incrementa el nivel de seguridad del consumo de 10 a 15 kg/persona/año. Algunos países adoptaron políticas y recomendaciones para el consumo de azúcares libres (a los que también se los refiere como "adicionados", "purificados" o "refinados") sobre la base de estos datos. El informe Dieta, Nutrición y Prevención de Enfermedades Crónicas de 1990 de la OMS recomendó que los azúcares libres no deberían contribuir con más del 10% de la ingesta energética.

El fluoruro es un agente preventivo importante y se necesitan mayores esfuerzos para asegurarse que la mayoría de las poblaciones estén expuestas a concentraciones óptimas de éste en el agua y en las pastas dentales disponibles. La sola exposición al fluoruro puede no eliminar las caries pero, junto con la reducción en el consumo de azúcares libres, tiene un efecto significativo en su prevención.

No existe una evidencia contundente sobre una relación clara entre la limpieza oral y el nivel de caries. La Autoridad de Educación de la Salud en Inglaterra concluyó que "aunque las caries no pueden desarrollarse sin la presencia de placa, la remoción de ésta mediante el cepillado dental no puede en sí misma ser apoyada para la prevención de las caries. El cepillado normal deja inevitablemente algo de placa en fisuras y en otros sitios donde ocurren las caries y la placa comienza a formarse nuevamente en superficies dentarias limpias. Mientras que el cepillado es importante para mantener la salud gingival, numerosos estudios fallaron en establecer una asociación clara entre la incidencia de caries y el cepillado. Sin embargo, la utilización de pastas fluoradas es el método más importante de aporte de fluoruros a las superficies dentales. Otros métodos de remoción de la placa como la ingestión de comidas fibrosas como zanahorias o manzanas son ineficaces". En una revisión extensa de los datos epidemiológicos concernientes al papel de la higiene oral como medida preventiva, Sutcliffe concluyó que "la ausencia de corroboración epidemiológica firme sobre la limpieza dental y la incidencia de caries condujo al cuestionamiento de la utilidad de las prácticas de higiene oral en contra de las caries. Se han realizado relativamente pocos estudios controlados y prospectivos; los resultados apuntan hacia una débil asociación positiva entre placa y caries dentales, y se ha demostrado que el cepillado con pastas fluoradas constituye una medida preventiva efectiva".

La mejor evidencia disponible indica que el nivel de caries dentales es bajo en países donde el consumo de azúcares libres es menor de 15-20 kg/persona/año, lo que equivale a una ingesta diaria de 40-55 g y representa un 6% al 10% de la ingesta energética. Es de particular importancia que estos países no incrementen los niveles de consumo. Para aquellos que tienen valores elevados se recomienda que las autoridades de salud nacionales formulen objetivos específicos para el país y la comunidad para la reducción de la cantidad de azúcares libres, apuntando hacia el máximo recomendado no mayor del 10% de la ingesta energética, junto con el desarrollo de programas de higiene oral para la prevención de las caries.

Las metas referidas a la frecuencia del consumo de azúcares libres también son importantes, y debería limitarse a un máximo de cuatro comidas y/o bebidas por día. Muchos países que actualmente atraviesan un período de transición a nivel nutricional no tienen una exposición adecuada a los fluoruros, por lo que debería existir una promoción apropiada a través de diversos medios, como por ejemplo pasta dental, leche, agua y sal que se puedan hallar en los comercios. Es responsabilidad de las autoridades de salud asegurar la implementación de programas viables para el aporte de fluoruros para cada país.

Para disminuir al mínimo la presencia de erosiones dentales, debería limitarse la cantidad y la frecuencia de ingesta de jugos y gaseosas. La eliminación de la desnutrición previene la hipoplasia del esmalte y otros efectos potenciales sobre la salud bucal (como por ejemplo la atrofia de las glándulas salivales, la enfermedad periodontal y las enfermedades infecciosas orales).

Los fabricantes de alimentos deberían continuar produciendo alternativas libres de azúcares o con bajo contenido y buscar los medios para reducir el potencial efecto erosivo de las gaseosas. Además, se requiere un etiquetado con información clara con respecto al contenido de azúcares para permitir que la población pueda elegir sobre la base de la información brindada concerniente a la salud bucal y su relación con el consumo elevado y frecuente de azúcares libres.

Se debería alentar a la población a realizar el cepillado de los dientes con pastas fluoradas dos veces al día y reducir la cantidad de azúcares libres consumidos.

Hay datos suficientes de estudios poblacionales, epidemiológicos, animales y experimentales que demuestran de modo convincente asociación entre el incremento en las caries y la frecuencia de ingesta de azúcares libres y cantidad de azúcares consumidos; incremento en la evidencia que vincula a la dieta

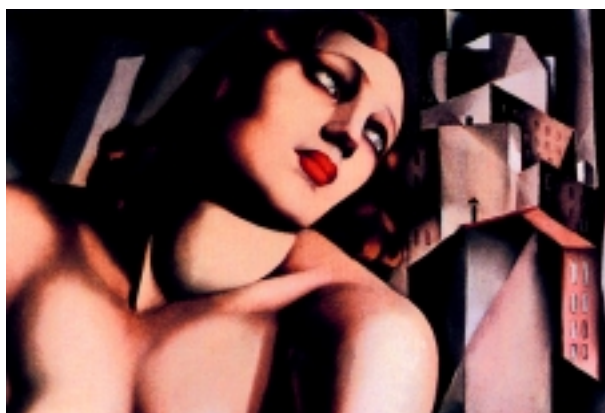
con los defectos del desarrollo del esmalte con el exceso de fluoruros; aumento de la evidencia que asocia la dieta con la enfermedad periodontal y la deficiencia de vitamina C. A su vez, son consideradas firmes las siguientes evidencias: la exposición a fluoruros disminuye el riesgo de caries; la vitamina D disminuye el riesgo de defectos en el desarrollo del esmalte; la buena higiene oral y la ausencia de placa disminuyen el riesgo de enfermedad periodontal.

Sobre los resultados analizados, concluyen los autores, existe evidencia probable o posible de que el consumo de goma de mascar libre de azúcar, xilitol, leche y las fibras de la dieta disminuyen el riesgo de caries.

Síntomas depresivos y riesgo de diabetes tipo 2 en mujeres



Diabetes Care



La presencia de síntomas depresivos parece asociarse con un incremento moderado del riesgo de diabetes tipo 2.

Boston, EE.UU.

Desde hace tiempo se considera que existe cierta relación entre la depresión y la aparición de diabetes. En forma reciente, dos estudios prospectivos brindaron importante información al respecto. En ambos trabajos se encontró un aumento de casi dos veces en el riesgo de diabetes en sujetos con antecedente de depresión mayor o sintomatología depresiva. Las dos investigaciones sugirieron que los desórdenes depresivos se asocian con mayor actividad del sistema simpático adrenal en función de la concentración de norepinefrina, dopamina y adrenalina en el líquido cefalorraquídeo, plasma u orina. Estos mediadores neurohormonales, agregan los autores, se asocian con alteración en la tolerancia a la glucosa y elevación de la glucemia.

La depresión también parece ocasionar anomalías en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, fenómeno que se traduce en aumento en la liberación de cortisol, menor recaptación de glucosa y elevación de la glucemia. Por último, los cambios en la dieta y en la actividad física que habitualmente presentan los enfermos con depresión también contribuirían con la aparición de diabetes tipo 2. En este artículo, los especialistas evalúan esta presunta asociación y el efecto de diversas variables de confusión.

El *Nurses' Health Study* se inició en 1976 con la inclusión de 121 700 enfermeras de 30 a 55 años residentes en 11 estados de EE.UU. quienes completaron cuestionarios en forma periódica. El análisis actual se basa en 72 178 mujeres que en 1992 no tenían diagnóstico de diabetes y que contestaron el *Medical Outcomes*

Study 36-Item Short-Form Health Status Survey (SF-36). En ese año, el estado mental de las participantes se conoció con el *Mental Health Index* de 5 secciones (MHI-5), una subescala del SF-36 que permite captar las cuatro dimensiones principales de salud mental: ansiedad, depresión, pérdida de control emocional y bienestar psicológico. Las respuestas en estos dominios permitieron construir una escala de 0 a 100 puntos que puede considerarse una medición continua de salud mental o un indicador binario en términos de presencia o ausencia de depresión. Los puntajes más altos reflejan mayor bienestar mental mientras que un valor de 52 o menos muy probablemente se asocia con criterios diagnósticos de depresión y trastornos relacionados. Originariamente, el MHI-5 se construyó mediante la selección de los 5 puntos que mejor predicen el puntaje final del *Mental Health Inventory* de 38 secciones. En el estudio actual se lo considera un indicador de síntomas depresivos o ausencia de depresión (menos de 52 puntos y 52 puntos o más, respectivamente).

Cada dos años las participantes completaron un cuestionario que permitió conocer el estado metabólico. Se excluyeron las mujeres con diagnóstico de diabetes antes de 1992. La presencia de diabetes se estableció: 1) por uno o más síntomas específicos (sed excesiva, poliuria, pérdida de peso, entre otros) más glucemia en ayunas de por lo menos 140 mg/dl o glucemia en una muestra aleatoria de 200 mg/dl como mínimo; 2) en presencia de al menos dos registros de hiperglucemia en diferentes ocasiones o nivel de por lo menos 200 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga, en ausencia de síntomas; o 3) por tratamiento antidiabético específico. Estos criterios, recuerdan los autores, coinciden con los del *National Diabetes Data Group* y su validez ha sido previamente confirmada.

Durante 4 años de seguimiento (282 317 persona/año) se confirmaron 973 casos de diabetes tipo 2, cifra que representa una incidencia de 345 casos por 100 000 personas. En comparación con las mujeres sin síntomas depresivos, fue más común que las enfermas con manifestaciones compatibles con depresión fuesen fumadoras o hipertensas. Otras variables –índice de masa corporal (IMC), ingesta de grasas y actividad física– no difirieron entre los grupos.

El riesgo relativo (RR) de diabetes tipo 2 ajustado por edad en mujeres con síntomas depresivos respecto de las participantes sin depresión y controlado según IMC fue de 1.36. Luego del ajuste según otras variables de confusión, entre ellas tabaquismo, consumo de alcohol, historia familiar de diabetes, nivel de actividad física y estado menopáusico, el RR fue de 1.22. El control según la ingesta de glucosa, fibras de cereales, magnesio y grasas poliinsaturadas no modificó sustancialmente los resultados.

En un paso posterior se aplicaron modelos de regresión logística para evaluar la asociación entre los síntomas depresivos y la aparición de diabetes por subgrupos. Ninguna de las interacciones analizadas fue significativa y los RR estratificados no difirieron en forma sustancial de los obtenidos en la cohorte global. Al excluir del análisis a las mujeres con diagnóstico de diabetes en los 2 primeros años de seguimiento (para reducir el riesgo potencial de sesgo por enfermedad subclínica, por ejemplo diabetes no detectada que ocasionó síntomas depresivos), el RR de diabetes ajustado por edad en mujeres con evidencia de depresión fue de 1.59. En el modelo de variables múltiples, el RR fue de 1.29.

Los resultados de este amplio estudio revelan que la presencia de síntomas depresivos aumenta en forma moderada el riesgo de presentar diabetes tipo 2, en coincidencia con observaciones de trabajos anteriores. La falta de una asociación fuerte (tal como se registró en trabajos previos) pudo obedecer a diferencias en la definición de depresión. Los hallazgos requieren confirmación en investigaciones futuras pero sugieren que la depresión ayudaría a identificar un subgrupo de mujeres con mayor riesgo de presentar diabetes tipo 2 en el futuro. Estas enfermas podrían beneficiarse con estrategias especiales de rastreo y de intervención, concluyen los especialistas.

El ácido fólico y los complejos multivitamínicos en la prevención de anomalías congénitas



International Journal of Medical Sciences

El ácido fólico y los complejos multivitamínicos reducen la ocurrencia de anomalías congénitas y defectos del tubo neural.

Budapest, Hungría

En el mundo se producen alrededor de 135 millones de nacimientos anuales, de los cuales aproximadamente 3% están afectados de algún defecto estructural importante. Estos defectos se conocen como anomalías congénitas (AC). Se estima que más de cuatro millones de recién nacidos al año, presentan AC.

En la última década hubo un importante progreso en el diagnóstico prenatal de los defectos fetales debido principalmente a las mejoras en la ultrasonografía y a los análisis cromosómicos y genéticos. Sin embargo, este progreso diagnóstico no se acompaña de un progreso en las posibilidades de resolución de las situaciones. Los padres luego de saber que su feto está gravemente afectado por un defecto congénito deben elegir entre tener un bebé malformado que requerirá tratamiento médico prolongado y enfrentará las consecuencias psicosociales generadas por sus defectos; o terminar el embarazo. La mayoría de los padres elige la última opción, lo cual se asemeja más a un recurso desesperado que a una primera elección.

Cualquiera de las opciones acarrea además graves consecuencias psicológicas para los padres. Por ello, los médicos deben esforzarse en fomentar la prevención primaria de las AC. Debido a la importancia de la prevención primaria de esta patología, el autor hizo una revisión de la utilidad del ácido fólico, solo o combinado, para la prevención de las anomalías congénitas.

El ácido fólico periconcepcional, solo o en suplementos multivitamínicos, es efectivo para la prevención primaria de los defectos del tubo neural. Diversos estudios y ensayos clínicos controlados han demostrado que la suplementación multivitamínica periconcepcional puede reducir la ocurrencia de algunos defectos estructurales congénitos, como por ejemplo las AC.

Actualmente, dos temas generan discusión. Uno, si es mejor dar ácido fólico solo o en complejos multivitamínicos. Otro, si conviene administrar grandes dosis o no. Cabe recordar que el ácido fólico administrado aisladamente se presenta en dosis de 5 mg, y la dosis de ácido fólico correspondiente a los complejos multivitamínicos oscila entre 0.4 y 0.8 mg.

Para responder a estos interrogantes, el autor comparó los datos provenientes de dos ensayos clínicos húngaros que utilizaron complejos multivitamínicos con dosis de 0.8 mg de ácido fólico, con datos provenientes del programa de vigilancia de enfermedades congénitas que empleó ácido fólico en forma aislada.

El autor afirma que los complejos multivitamínicos con dosis de 0.4-0.8 mg fueron más efectivos en la reducción de los defectos del tubo neural, que las altas dosis de ácido fólico, pero que ambos pueden prevenir parte de las malformaciones congénitas.

Por otro lado, sólo los complejos multivitamínicos fueron capaces de reducir la prevalencia de defectos del tracto urinario, malformaciones de los miembros y estenosis pilórica congénita. Sin embargo, el ácido fólico fue efectivo en prevenir parte de la atresia y estenosis tanto rectal como anal, y las altas dosis fueron efectivas para prevenir las malformaciones faciales.

Estos hallazgos coinciden en demostrar que tanto los complejos multivitamínicos como el ácido fólico reducen la ocurrencia de anomalías congénitas además de disminuir la incidencia de defectos del tubo neural.

Las técnicas de reproducción asistida aumentarían el riesgo de transmisión del HCV



Human Reproduction

En las mujeres infectadas por el virus de la hepatitis C sometidas a técnicas de reproducción asistida es necesario establecer el riesgo de contaminación viral de óvulos y embriones.

Burdeos, Francia

La prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C (HCV) en la población general conlleva problemas de seguridad respecto de la tecnología de reproducción asistida.

Numerosos estudios demostraron la presencia del patógeno en el fluido folicular; los autores estudiaron la susceptibilidad de los ovocitos provenientes de mujeres con viremia por HCV a la contaminación durante la fertilización asistida con el objetivo de evaluar el riesgo en óvulos y embriones destinados para fertilización *in vitro*, inyección intracitoplasmática de espermatozoides, criopreservación o donación.

Ocho parejas infértiles fueron sometidas a procedimientos de reproducción asistida. Las mujeres presentaban infección crónica por HCV por anticuerpos anti-HCV y ARN viral detectables, y no habían recibido tratamiento antiviral durante 4 meses. La presencia de ARN viral en 24 ovocitos no fertilizados con zona pelúcida intacta provenientes de mujeres infectadas y de 30 óvulos proporcionados por pacientes no infectadas fue determinada mediante la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (PCR-RT). Para validar la detección del ARN viral en los ovocitos también se incluyeron en el análisis 20 óvulos de mujeres no infectadas que fueron artificialmente contaminados con muestras de plasma con ARN viral (50 a 500 000 UI/ml). El análisis también comprendió la detección del contenido de ARN viral en las muestras de plasma y de líquido folicular.

Los 20 óvulos expuestos artificialmente al plasma con ARN viral fueron positivos para todas las diluciones evaluadas, con variaciones de acuerdo con la carga viral. Por otra parte, el virus no fue detectado en los ovocitos provenientes de las mujeres no infectadas (controles negativos). De los 45 óvulos provenientes de las pacientes infectadas se obtuvieron 21 embriones, 17 de los cuales fueron depositados en el útero en 9 transferencias que produjeron 2 gestaciones. Una de las embarazadas experimentó un aborto, mientras que en el producto de la otra gestación no se detectó el ARN viral a los 3 meses de vida. Por otra parte, en el 70.8% de los óvulos no fertilizados evaluados se detectó ARN de HCV. Las cargas virales variaron entre 4 405 y 1 456 751 UI/ml en el plasma y entre 2 030 y 122 524 UI/ml en las muestras de líquido folicular. Los resultados positivos de los óvulos no reflejaron la carga viral en el líquido folicular correspondiente. Los autores no pudieron establecer un vínculo entre el aspecto del líquido folicular y la asociación del virus con el ovocito. Por otra parte, 6 de los 7 óvulos sin ARN viral evidenciaron líquido folicular ARN HCV positivo.

El presente trabajo es la primera experiencia que comprobó la detección del virus de la hepatitis C en ovocitos con zona pelúcida intacta proveniente de mujeres con viremia. La zona pelúcida podría actuar como barrera protectora frente a la contaminación viral. La ultraestructura de esta zona en los ovocitos maduros revela poros en la superficie externa y canales que disminuyen su diámetro centripetamente e impiden el ingreso de virus hasta las capas más internas. Las técnicas de reproducción asistida podrían producir anomalías en esa zona y facilitar el ingreso del virus.

Se desconoce la capacidad del patógeno para atravesar esta barrera y llegar hasta el citoplasma del óvulo o a las células embrionarias. Los autores consideran que en el caso de mujeres infectadas por HCV sometidas a técnicas de reproducción asistida se requiere mayor profundización en su evaluación para establecer el riesgo de contaminación viral al que están expuestos óvulos y embriones.

Manejo clínico del accidente cerebrovascular



Hospital Medicine

El tratamiento especializado de los pacientes con accidente cerebrovascular ha adquirido especial importancia en los últimos 10 años, y ya es aceptada esta área como una subespecialidad de la medicina.

Londres, Reino Unido

El accidente cerebrovascular (ACV) constituye una causa importante de muerte e incapacidad. Hasta hace poco, los pacientes admitidos con un ACV agudo eran atendidos por médicos clínicos en unidades comunes. En escasas excepciones se los atendía en unidades especializadas y, en los últimos años, éstas han resultado importantes para aportar evidencias de la efectividad de una atención multidisciplinaria especializada para dichos pacientes, tanto en la fase aguda como durante su rehabilitación. Diversos organismos en el Reino Unido han enfatizado la importancia del tratamiento especializado de esta condición compleja. Existe la necesidad de contar con personal médico entrenado específicamente para atender esta afección y, en este contexto, la Autoridad de Formación de Especialistas Médicos en el Reino Unido aprobó recientemente el establecimiento de una subespecialidad de medicina del ACV con un año de entrenamiento especializado. En este artículo se resumen los principales objetivos y características del programa de especialización.

El programa está abierto a médicos de distintas especialidades incluyendo gerontología, neurología, medicina especializada en rehabilitación, farmacología clínica, cardiología y clínica general. En los casos en los que por su especialidad el médico ya tuviera experiencia previa en cuidado de pacientes con ACV, el período de subespecialización podría ser reducido de acuerdo con los criterios del comité regional. Los objetivos del programa están en relación con la especialidad del profesional. Los médicos deberán demostrar competencia en el conocimiento y actitudes en 3 áreas fundamentales que se relacionan con la medicina del ACV: la prevención, el tratamiento agudo y la rehabilitación. Al finalizar el programa, los profesionales deberán ser capaces de ofrecer estrategias de prevención primaria y secundaria, individualizadas de acuerdo con el pronóstico y la necesidad de cada paciente. Esto incluye el tratamiento de los principales factores de riesgo como la hipertensión, hiperlipemia y fibrilación auricular, y la evaluación del estado neurovascular de los pacientes. Deben ser capaces de interpretar hallazgos radiológicos, y evaluar y tratar pacientes con trombólisis y sus complicaciones. También adquirirán conocimientos y experiencia en la rehabilitación multidisciplinaria de los pacientes con ACV utilizando diferentes técnicas, en la prevención y tratamiento de complicaciones posteriores incluidos dolor, espasticidad, depresión y desnutrición.

El tratamiento de los pacientes con ACV agudo representa una parte esencial de la medicina general y la atención primaria y, sobre estas bases, se debe tener especial cuidado en asegurar la administración de una formación y experiencia adecuadas tanto general como en la especialización de los distintos profesionales. Se ha observado un creciente entusiasmo por parte de los médicos especializados en áreas como la gerontología, neurología y rehabilitación en aceptar un año más de entrenamiento en la subespecialidad asociada a la medicina del ACV.

En conclusión, el surgimiento de una subespecialidad médica para el tratamiento de los ACV, dará lugar a la formación de profesionales con amplia experiencia y comprensión de la necesidad de tratar esta condición compleja que representa, a su vez, un desafío para la medicina. Este programa será la base para el desarrollo profesional continuo en esta área.

Diagnóstico y terapéutica del blefarospasmo primario



Drugs



El blefarospasmo es el cierre excesivo involuntario de los párpados como consecuencia de espasmo del orbicular de los párpados. Puede ser primario o aparecer en una variedad de trastornos neurológicos y oculares.

Bari, Italia

El blefarospasmo es el cierre excesivo involuntario de los párpados por espasmo del orbicular de los párpados. El blefarospasmo primario es la forma más común, habitualmente aparece entre la quinta y séptima década de la vida. Se desconoce la etiología del blefarospasmo primario pero se considera que intervienen factores genéticos y ambientales. Un estudio reciente realizado en el norte de Italia estimó una frecuencia de más de 3 000 casos por millón de personas de más de 50 años. Hay notable variabilidad geográfica en la incidencia, pero se desconoce si este hallazgo es real u obedece a diferencias en el diseño de las investigaciones.

En este artículo, los autores comentan el diagnóstico y tratamiento del blefarospasmo primario (BP).

El BP puede comenzar en forma unilateral, pero por lo común las contracciones se tornan bilaterales y sincronizadas en el transcurso de unos pocos meses. El examen clínico puede poner de manifiesto movimientos involuntarios del orbicular de los párpados con compromiso variable del músculo elevador del párpado superior (*levator palpebrae superior*, LPS).

El orbicular de los párpados consta de tres porciones funcionalmente distintas: la parte orbitaria, la porción preseptal y la parte pretarsal. Las dos primeras están involucradas esencialmente en el cierre espontáneo o voluntario de los párpados. Las fibras pretarsales son responsables especialmente del reflejo del parpadeo. Las contracciones involuntarias de las fibras musculares orbitarias y preseptales inducen espasmo prolongado del párpado, en asociación con el signo de Charcot. En cambio, las contracciones involuntarias que se limitan a la porción pretarsal inducen episodios de cierre palpebral sin signo de Charcot (blefarospasmo pretarsal).

El BP ocurre en forma espontánea pero puede ser agravado por la luz, irritantes, estrés, lectura o por mirar televisión. Los actos que requieren concentración a menudo reducen el BP mientras que la relajación tiende a agravar las contracciones. Se considera que el espasmo desaparece durante el sueño

aunque un estudio polisomnográfico mostró que la alteración persiste en algunos pacientes. A veces, el trastorno desaparece durante horas o días sin explicación aparente. La gran mayoría de enfermos tiene síntomas sensitivos, como sequedad de los ojos, irritación o fotofobia al inicio o en el transcurso de la patología.

El BP puede agravarse gradualmente durante años; en algunos casos la evolución se detiene en alguna etapa. Sin embargo, sólo hay remisión espontánea en una minoría de pacientes, habitualmente dentro de los primeros 5 años de la enfermedad. En un número considerable de sujetos, la patología se extiende a otros músculos.

Es importante distinguir el BP distónico de la patología no distónica por debilidad o parálisis del músculo LPS, que se asocia con ptosis y las contracciones involuntarias del orbicular de los párpados de origen periférico, central, ocular o muscular. Los registros electromiográficos ayudan a discriminar los patrones de compromiso muscular. La apraxia de la abertura palpebral (*apraxia of eyelid opening*, AEO) es un trastorno no paralítico del movimiento, frecuentemente asociado con blefarospasmo. De hecho, ambas entidades pueden ser confundidas. La alteración se caracteriza por la incapacidad transitoria de elevar los párpados luego del cierre voluntario. En función de los hallazgos electromiográficos algunos pacientes tienen esta anomalía porque la actividad del LPS está parcialmente inhibida; en otros casos obedece a la imposibilidad de suprimir las descargas involuntarias del orbicular de los párpados.

El espasmo hemifacial se refiere a movimientos tónicos o clónicos episódicos e involuntarios de los músculos faciales inervados por el séptimo nervio craneano, en uno de los lados. El trastorno se atribuye a la compresión del nervio facial por alteraciones neurovasculares o tumores del ángulo cerebelopontino. También puede aparecer luego de parálisis del nervio facial. El espasmo hemifacial con frecuencia comienza en el párpado y en ocasiones es bilateral. Al igual que el BP ocurre esencialmente en personas de edad avanzada y puede agravarse con el estrés social o emocional.

El ojo seco a menudo se confunde con el BP; a su vez, los enfermos con BP pueden referir en forma secundaria manifestaciones similares a las que presentan los enfermos con ojo seco. La activación del reflejo trigeminal-palpebral habitualmente es responsable del blefarospasmo reflejo de origen ocular. Cuando la causa de los síntomas es incierta, el tratamiento convencional del ojo seco (por ejemplo, con lágrimas artificiales) puede ayudar a establecer el diagnóstico definitivo.

Una vez realizado el diagnóstico de blefarospasmo distónico, el paso siguiente es determinar la etiología. La amplia mayoría de los enfermos tiene BP; sólo un 10% presenta alteración secundaria a tratamiento antipsicótico, lesiones de los ganglios basales o del tronco encefálico, o a patología inflamatoria o vascular. Con menor frecuencia obedece a trastornos metabólicos o neurodegenerativos heredados. Antes era común considerar al BP como un problema psicogénico, pero desde hace un cuarto de siglo se sabe que obedece a una alteración neurológica. Sin embargo, en algunos enfermos la distonía puede ser manifestación de conversión histérica.

Habitualmente el diagnóstico es clínico; la tomografía computarizada o la resonancia magnética nuclear pueden ser de ayuda en pacientes con inicio del BP antes de los 50 años, para descartar una causa estructural y para excluir enfermedad de Wilson.

Se considera que la toxina botulínica A es el tratamiento de elección en sujetos con BP. El fármaco induce la denervación química y parálisis local cuando se lo inyecta en un músculo. El tratamiento puede realizarse en forma ambulatoria; la asistencia electromiográfica a menudo no es necesaria. No existe un protocolo estandarizado para la aplicación de la toxina botulínica, en términos de localización de la inyección y dosis. Cuando se desea debilitar la parte orbitaria/preseptal del orbicular de los

párpados (involucrada en el blefarospasmo típico) las inyecciones deberían efectuarse en el párpado superior, en forma medial y lateral, y en el párpado inferior, sólo en forma lateral. En cambio, cuando el objetivo es debilitar la parte pretarsal del orbicular de los párpados, la toxina debe inyectarse por vía subcutánea en la mitad del párpado superior. La toxina puede difundir a partir del sitio de inyección; la zona de denervación depende de la dosis y del volumen inyectado. La toxina que se produce en los Estados Unidos no es biológicamente equivalente a la que se comercializa en el Reino Unido. La mejoría es difícil de determinar en forma numérica, pero en los pacientes que responden hay recuperación de la capacidad de leer, manejar, trabajar y mirar televisión. En más del 94% de los pacientes tratados con toxina botulínica A hay mejoría moderada o marcada de la frecuencia y gravedad de los espasmos palpebrales; el beneficio dura aproximadamente entre 3 y 4 meses. Esta medicación no induce ningún cambio en pacientes con ojo seco.

La falta de respuesta puede obedecer a inyección inadecuada, a AEO o a deformidades palpebrales. También surge a causa de la formación de anticuerpos antitoxina botulínica. La aparición de resistencia secundaria a la toxina es muy infrecuente; en estos casos puede emplearse toxina botulínica B.

Los efectos adversos locales obedecen a la difusión de la toxina a partir del sitio de inyección; incluyen ptosis por afectación del LPS, compromiso de los músculos extraoculares (visión borrosa o diplopía) y de los músculos faciales inferiores (parálisis facial inferior). La droga también puede ocasionar debilidad excesiva del orbicular de los párpados (lagrimeo). Ocurren complicaciones locales en el 15% al 25% de los pacientes pero a menudo mejoran en forma espontánea en 2 o 3 semanas. La frecuencia de ptosis y de parálisis facial inferior suele disminuir con los tratamientos repetidos, mientras que la visión borrosa o diplopía tiende a recurrir en el próximo tratamiento. La debilidad sistémica es una complicación muy infrecuente, puesto que en el BP se emplean dosis muy bajas.

El trihexifenidil es la única droga eficaz en diferentes formas de distonía, inclusive en el blefarospasmo. Habitualmente son necesarias dosis de 60 a 100 mg por día. Aunque el tratamiento por lo general se tolera bien, los enfermos de edad avanzada pueden presentar confusión, alteraciones de la memoria y alucinaciones. El clonazepam puede brindar alivio adicional en pacientes que responden en forma inadecuada a los fármacos anticolinérgicos, pero la sedación excesiva puede ser un problema considerable. Las drogas antipsicóticas no deben utilizarse en el tratamiento del BP por la posibilidad de inducir distonía tardía.

Otras estrategias terapéuticas incluyen la miectomía química con doxorubicina y la cirugía. La primera, sin embargo, puede inducir irritación cutánea mientras que la cirugía puede ser causa de adormecimiento de la frente, linfedema crónico de la región periorbitaria y, menos frecuentemente, queratitis, ptosis y retracción palpebral.

El BP a menudo es una patología incapacitante de inicio en la edad adulta. Parece más frecuente de lo que se consideraba con anterioridad. El diagnóstico es esencialmente clínico pero debe incluir una larga lista de diagnósticos diferenciales. Debido a que la etiología aún no se conoce, el tratamiento es sintomático, por lo general con toxina botulínica A.

Influencia del ejercicio sobre la función endotelial en la enfermedad coronaria



American Journal of Cardiology



Doce semanas de entrenamiento con ejercicios de resistencia produjeron mejoría en la función endotelial, aumento de los niveles plasmáticos de nitratos y nitritos, y disminución del estrés oxidativo.

Durham, EE.UU.

La función endotelial se encuentra deteriorada en pacientes con enfermedad coronaria (EC) y es un predictor independiente de eventos cardíacos. La evidencia indica que el entrenamiento con ejercicios tiene un efecto beneficioso sobre la función endotelial, tanto en sujetos sanos como en poblaciones de pacientes. Aunque todavía no se conoce el mecanismo que conduce a la mejoría, el entrenamiento físico ha demostrado mejorar la función endotelial en la circulación periférica y coronaria en pacientes con EC.

Este estudio investigó los efectos del entrenamiento como parte de un programa estándar de rehabilitación cardíaca sobre la función endotelial, el estrés oxidativo, las defensas antioxidantes y la liberación de óxido nítrico (ON) en pacientes con EC. Los autores formularon la hipótesis de que el entrenamiento con ejercicios mejoraría la función endotelial en esta población de pacientes y que dicha mejoría estaría acompañada por un incremento en la producción de ON y un descenso del estrés oxidativo.

Se reclutaron pacientes con EC del Programa de Rehabilitación Cardíaca del Hospital General de Alachua desde 2000 y hasta 2002. Se diagnosticó EC mediante la documentación de infarto agudo de miocardio ($n = 9$) y estenosis $\geq 70\%$ de al menos un vaso coronario principal ($n=13$), o ambos. Todos los pacientes estadiados en forma óptima, y en ningún caso se modificó su tratamiento durante la duración del estudio.

Dieciocho hombres fueron asignados a un programa estándar de rehabilitación cardíaca de 12 semanas o a un período de control de la misma duración. Ya que los autores pensaron que el ejercicio beneficiaría a esta población, consideraron poco ético no implementarlo en pacientes que podrían tener acceso a la rehabilitación. Es por ello que para el grupo control utilizaron una cohorte de pacientes que por diversos motivos, como por carecer de seguro médico o lejanía del centro de rehabilitación, no tuvieron acceso al programa. El entrenamiento con ejercicios consistió en caminata sobre cinta y bicicleta fija tres veces por

semana durante 12 semanas. La intensidad del ejercicio comenzó en el 40% al 50% de la frecuencia cardíaca de reserva máxima o según lo permitieran los síntomas, y se fue aumentando en forma progresiva hasta el 70% al 85%. Al inicio la duración de cada sesión fue de 15 a 20 minutos o según la tolerancia, y se progresó hasta 40 a 50 minutos continuos de caminata o bicicleta. En cada sesión se mantuvo un registro de la frecuencia cardíaca, tipo de ejercitación realizada, graduación y velocidad de la cinta, cantidad de trabajo en la bicicleta, y del esfuerzo percibido.

Antes de comenzar la ejercitación se extrajo una muestra de sangre venosa luego de que el participante permaneciera en reposo en posición supina durante 30 minutos para la determinación del estrés oxidativo y de los metabolitos del ON (ya que éste se convierte rápidamente en nitratos y nitritos) utilizando un equipo espectrofotométrico. Para evitar el efecto de los nitratos de la dieta, los participantes recibieron una dieta estandarizada con bajo contenido de nitratos 24 horas antes de la determinación. Se utilizó un ensayo competitivo por enzimas ligadas por inmunoabsorbentes para la detección de 8-isoprostano- $F_{2\alpha}$. La actividad plasmática total de la superóxido dismutasa (SOD) se midió a través de una técnica modificada descrita por Oyanagui. La actividad de la glutatión peroxidasa se determinó mediante una reacción acoplada de glutatión peroxidasa y glutatión reductasa.

Con un ecógrafo de alta resolución se midió la dilatación mediada por flujo (DMF) de la arteria braquial del brazo derecho, al menos cuatro horas después de la última ingesta de alimentos, de bajo contenido en grasas según lo recomendado por los investigadores. La DMF se calculó como el incremento porcentual en el diámetro desde el momento inicial hasta el alcanzado a los 60 segundos de hiperemia reactiva.

Para analizar los datos se utilizó un análisis de varianza con mediciones repetidas antes y después de las 12 semanas de rehabilitación cardíaca y en el grupo control. Se prefijó un valor de $p < 0.05$ para significación estadística.

Los grupos no fueron diferentes en cuanto a edad, peso, altura e índice de masa corporal. La DMF se incrementó en forma significativa ($p < 0.05$) en el grupo que realizó ejercicios al finalizar el período de estudio con respecto a los valores iniciales, mientras que no se observaron cambios en el grupo control.

Los niveles plasmáticos de nitratos y nitritos se incrementaron significativamente en el grupo estudiado (28.2 ± 8.7 mmol/l al inicio y 34.4 ± 10.3 mmol/l a las 12 semanas). No se observaron diferencias en el grupo control (27.8 ± 5.4 mmol/l al comienzo y 29.8 ± 6.1 mmol/l a las 12 semanas).

Los niveles plasmáticos de 8-isoprostano- $F_{2\alpha}$ disminuyeron en forma significativa ($p < 0.05$) en el grupo que realizó rehabilitación (455 ± 125 pg/ml al inicio y 369 ± 93 pg/ml a las 12 semanas), sin observarse cambios en los valores en el grupo control.

La actividad plasmática total de SOD se incrementó en forma significativa en el grupo que se ejercitó (1.51 ± 0.09 U/ml al inicio y 1.69 ± 0.08 U/ml al final del estudio), sin hallarse cambios en el grupo control. La actividad plasmática de la glutatión peroxidasa no presentó cambios entre el comienzo y el final del período de estudio en ninguno de los dos grupos evaluados.

Los resultados de este estudio revelaron que 12 semanas de entrenamiento con ejercicios de resistencia condujeron a una mejoría en la función endotelial, de acuerdo con las mediciones realizadas de la DMF (7.9% al comienzo y 11.1% al final). Además, el entrenamiento con ejercicios resultó en un incremento de los niveles plasmáticos de nitratos y nitritos, de la actividad plasmática de SOD y una disminución del estrés oxidativo. Estos resultados confirmaron la hipótesis planteada inicialmente por los autores, al corroborar que el entrenamiento mejoraría la función endotelial en pacientes con EC y que esta mejoría estaría acompañada por un aumento en la producción de ON y un descenso en el estrés oxidativo. El aumento significativo observado en la DMF de la arteria braquial sugiere

que el ejercicio de resistencia de la mitad inferior del cuerpo conduce a una mejoría sistémica de la función endotelial.

El hallazgo del aumento de los nitritos y nitratos plasmáticos es consistente con un informe previo realizado en adultos jóvenes y sanos. Además, se notó también una disminución en el estrés oxidativo en el grupo que realizó ejercicios.

Tanto el tratamiento a corto plazo como a largo plazo con vitamina C han demostrado normalizar la función endotelial en pacientes con EC, lo que apoya la hipótesis de que los radicales libres derivados del oxígeno están involucrados en el deterioro de la función endotelial en pacientes con coronariopatías.

Los autores concluyen que el entrenamiento con ejercicios de resistencia como parte de un programa de rehabilitación cardíaca tiene un efecto beneficioso sobre la vasculatura a través de la mejoría de la función endotelial. Más aun, esta mejoría puede estar relacionada con el incremento en la producción de ON y con la disminución del estrés oxidativo, lo que conduce a un aumento del ON disponible.

Tratamiento exitoso de tumores con nefrectomía radical por laparoscopia



European Urology

Resulta un procedimiento efectivo para el tratamiento del carcinoma de células renales en estadios localizados, sin compromiso de ganglios linfáticos ni metástasis.

Berlín, Alemania

El carcinoma de células renales constituye en la actualidad una de las indicaciones de mayor importancia para la cirugía laparoscópica. Esta técnica combina básicamente los beneficios de la cirugía poco invasiva, con principios quirúrgicos bien establecidos.

Investigadores del *Department of Urology, University Hospital Charité, Humboldt-University Berlin*, Berlín, desarrollaron el presente estudio para el análisis de las indicaciones, técnicas y pronóstico oncológico, con datos obtenidos por la experiencia acumulada entre julio 1999 y marzo 2003, en 125 pacientes asistidos en un único centro.

Los pacientes seleccionados fueron sometidos a nefrectomía radical laparoscópica, por el padecimiento de cáncer renal. Se evaluaron los estadios iniciales, complicaciones y evolución posoperatoria. Los individuos con metástasis fueron excluidos del análisis. Los hallazgos del estudio mostraron que 123 de los 125 procedimientos fueron realizados satisfactoriamente. En 2 casos fue necesaria la realización de cirugía abierta por sangrado y lesión intestinal. En tres casos adicionales, aparecieron complicaciones intraoperatorias que pudieron ser tratadas por laparoscopia.

La media del tamaño tumoral resultó 5.1 cm (2-14 cm), la pérdida media de sangre fue de 210 ml y el tiempo medio de duración de la cirugía de alrededor de 200 minutos. Los hallazgos histológicos fueron: estadio pT1 localizado en 64.2% de los pacientes, y 22.4% del total con estadio más avanzado pT3. El tiempo medio de seguimiento fue de aproximadamente 3-50 meses, con un promedio de 23.5 meses. La progresión de la enfermedad fue observada en tres casos a los 6, 11 y 12 meses. Durante el período de observación no se encontraron

recurrencias locales o metástasis.

Los autores concluyeron que luego de algunas dudas iniciales, las técnicas laparoscópicas en urología han logrado aceptación a lo largo del mundo. La mayor aplicación de esta técnica ha permitido que los procedimientos se realicen en centros especiales, con excelentes resultados.

En la opinión de los autores, la nefrectomía radical por laparoscopia para el carcinoma de células renales será la indicación de mayor importancia para esta técnica.

Beneficios de la aplicación de toxina botulínica en la incontinencia urinaria



European Urology

El tratamiento con inyecciones de toxina botulínica A en el músculo detrusor, para la incontinencia neurogénica, constituye una estrategia nueva, segura y eficaz.

Zurich, Suiza

El tratamiento de la incontinencia urinaria con inyecciones de toxina botulínica A, a nivel del músculo detrusor, constituye un recurso efectivo.

La toxina botulínica A (TBA) es producida por el *Clostridium botulinum* y la toxicidad es el resultado de un fenómeno multicausal. Algunos usos terapéuticos se emplearon para el estrabismo y blefarospasmo. En la actualidad la toxina que se utiliza es segura y altamente efectiva en numerosas indicaciones que incluyen: distonía cervical, parálisis cerebral juvenil, hiperhidrosis, espasticidad focal.

El presente estudio desarrollado por investigadores del *Swiss Paraplegic Center*, en Zurich, ofreció la experiencia europea acumulada, por el uso de inyecciones de TBA en el músculo detrusor de pacientes con incontinencia neurogénica, debida a mayor actividad del músculo detrusor. La incontinencia neurogénica fue producida por lesiones accidentales o enfermedades de la médula espinal, en los pacientes seleccionados.

Se recopiló información de 231 pacientes asistidos en 10 centros europeos, tratados con TBA, 300 unidades, inyectadas por cistoscopia en el músculo detrusor, en 30 localizaciones diferentes. Se registraron datos del grado de incontinencia urinaria, uso concomitante de medicación anticolinérgica y nivel de conformidad del paciente. Se analizaron los parámetros urodinámicos en una línea de base y en el primero y segundo examen de seguimiento. Los resultados del estudio mostraron que a las 12 semanas y a las 36 semanas luego de la inyección, la capacidad vesical media por cistometría y el volumen medio se incrementaron significativamente; la presión media se redujo en forma considerable.

Un dato de importancia fue la ausencia de complicaciones relacionadas con la inyección y la falta de efectos adversos. Los pacientes redujeron en forma significativa y, en ocasiones suspendieron la ingesta de medicación anticolinérgica, sin recurrencia de incontinencia; todos los individuos se mostraron satisfechos con el tratamiento.

Los autores concluyeron que este estudio europeo multicéntrico retrospectivo presentó la experiencia acumulada más extensa de los últimos años y confirmó el valor indudable de este tratamiento, así como la seguridad con su uso.