

SIIC publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados.
SIIC publica artigos originais e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, especialmente convidados.
SIIC publishes original and novel manuscripts written by prestigious researchers who have been specially invited.

Reacción en cadena de polimerasa para el diagnóstico precoz de la infección por herpes zóster

Klinikum Krefeld, Krefeld, Alemania



H. Martina Lilie, Columnista Experta de SIIC
Head-physician, Dermatology, Virology, Dermatology
Department, Klinikum Krefeld, Krefeld, Alemania

Abstract

Herpes zoster is a common disease caused by the varicella-zoster virus. The use of virostatic agents as early as possible is necessary in shortening zoster-associated pain. Rapid diagnosis is necessary for the optimal efficacy of antiviral therapy. The diagnosis in the early stage of infection is often difficult. In the present study skin biopsies of patients with herpes zoster and unclear skin changes were analysed by detecting viral DNA using the polymerase chain reaction (PCR) in order to amplify open reading frames (ORF) 14, 29 and 63. Varicella-zoster virus DNA could be detected with PCR of all three ORF not only from blisters but also from erythematous skin. PCR is the method of choice for the viral diagnosis in herpes zoster before blister eruption.

El herpes zóster es una enfermedad neurodérmica causada por el virus varicela zóster (VVZ), la cual puede ser definida como una recaída endógena de la infección primaria por varicela. Se caracteriza típicamente por la erupción en las regiones de inervación de los nervios craneanos o espinales. Como regla, el diagnóstico es obvio cuando aparece la erupción cutánea; el cuadro clínico característico consiste en vesículas agrupadas sobre una base eritematosa, la localización (enrojecimiento, vesículas, costras en un segmento) y el antecedente de dolor segmentario.

El problema más frecuente de la terapia para el herpes zóster no es el uso de agentes viroestáticos en general, sino su utilización adecuada durante la replicación viral temprana, es decir antes de la aparición de las vesículas y del comienzo del dolor o los síntomas prodrómicos. El diagnóstico precoz es absolutamente necesario para la eficacia del tratamiento antiviral. Desafortunadamente, en esta etapa es difícil el diagnóstico de herpes zóster. Los pacientes evidencian en su mayoría diversos tipos de dolor, sensibilidad y eritema que incluyen distintos diagnósticos clínicos diferenciales tales como infecciones por virus herpes simple (HSV), erisipela, sarcoidosis aguda, dermatitis de contacto aguda, picaduras de insectos y abscesos. Todas estas patologías comienzan con un eritema edematoso, poco dolor y algunas veces fiebre. Por el contrario, el diagnóstico clínico y virológico es sencillo luego de la aparición de la erupción vesicular típica.

La detección de anticuerpos séricos en los pacientes es inútil para diferenciar entre estas enfermedades y el herpes zóster de reciente comienzo. Actualmente sólo los controles diarios del enfermo y la detección de ADN-VVZ por PCR en las vesículas posibilitan el diagnóstico temprano de la infección por herpes zóster y el inicio de la terapia antiviral. La localización de las estructuras de lectura abierta (ORF) utilizada para la detección por PCR se muestra en la figura 1. El genoma del VVZ es una molécula de doble cadena lineal de 124 884 pb (pares de bases). La secuencia completa de nucleótidos está formada por 70 genes, localizados en regiones únicas largas (U_L), únicas cortas (U_S), terminales repetidas largas y cortas (TR_L y TR_S) e invertidas largas y cortas (IR_L e IR_S).^{2,3}

Participaron en la investigación: S. W. Wassilew, Dermatology Department, Klinikum Krefeld; M. H. Wolff, Institute of Microbiology and Virology, University of Witten/Herdecke



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siiisalud.com

Resumen

La infección por herpes zóster es una patología común provocada por el virus varicela zóster. Es necesario el empleo de agentes viroestáticos lo más temprano posible para disminuir la duración del dolor asociado al virus. El diagnóstico rápido es esencial para lograr una óptima eficacia de la terapia antiviral, pero el diagnóstico en etapas tempranas de la infección es a menudo dificultoso. En el presente estudio se analizaron las biopsias cutáneas de los pacientes con herpes zóster y con cambios inespecíficos en la piel para la detección de ADN viral mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) a fin de amplificar las estructuras de lectura abierta (ORF) 14, 29 y 63. El ADN del virus varicela zóster podría detectarse por PCR de las tres ORF, no sólo a partir de las vesículas sino también de la piel eritematosa. La PCR es el método de elección para el diagnóstico viral en el herpes zóster antes de la erupción de las vesículas.

Los objetivos de este estudio fueron: primero, examinar la posibilidad de detección de ADN-VVZ en diferentes tipos de tejidos, y segundo, la identificación de ADN-VVZ antes de la aparición de la erupción cutánea típica.

Material y métodos

Población de estudio

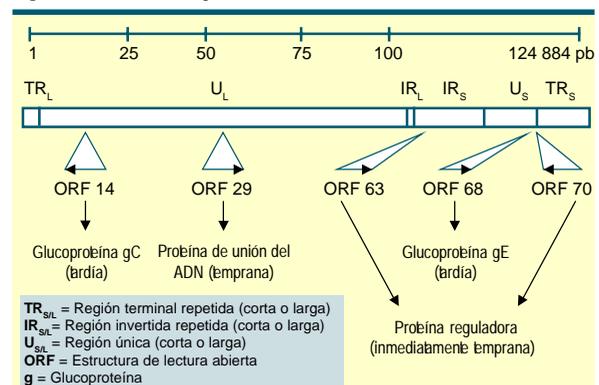
Se obtuvieron biopsias cutáneas en sacabocados de 2 mm en 48 pacientes con diagnóstico clínico de herpes zóster (vesículas, eritema y piel sin cambios del mismo segmento), cambios cutáneos poco claros y de individuos con otras enfermedades inflamatorias y tumores malignos (utilizados como controles negativos).

Reacción en cadena de polimerasa

Para la detección de ADN-VVZ en las muestras de los pacientes se utilizó la reacción en cadena de polimerasa (PCR). Se amplificaron las ORF VVZ 14, 29 y 63.

Con relación a la división de las proteínas en inmediatamente tempranas, tempranas y tardías codificadas por el VVZ, la ORF 14 se clasifica como un gen tardío (glucoproteína C), la ORF 29 perte-

Figura 1. Panorama del genoma VVZ.



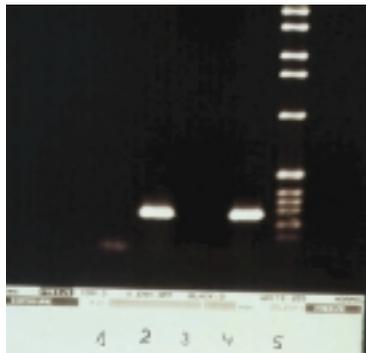


Figura 2. Gelelectroforesis. Detección de ADN-VVZ en los tejidos mediante PCR: positivo. Diagnóstico: herpes zóster. Línea 1: control negativo de la PCR; línea 2: PCR del ADN del tejido examinado; ORF 29; línea 3: control negativo de la piel no afectada; línea 4: control positivo (ADN de los fibroblastos embriológicos humanos infectados); línea 5: 1 kb marcador de ADN.



▲ **Figura 3.1.** Eritema doloroso leve en un paciente de 69 años luego de varios días de dolor prodromico. Comienzo de la terapia antiviral. Paciente Nº 18 (I.B), tablas 5,7.



▲ **Figura 3.2.** El mismo paciente 24 horas después, cuadro clínico típico de la infección temprana por herpes zóster.



▲ **Figura 3.3.** El mismo paciente 48 horas después, progresión de las lesiones cutáneas.



▲ **Figura 3.4.** El mismo paciente 72 horas después, progresión de las lesiones cutáneas.

Tabla 1. Pares de primers y sondas para PCR-VVZ.

Amplificación	Secuencia	Long. prod.
ORF 14 PCR	p1: 5'-CGTTCCTCCGATAGCCATCC-3, p2: 5'-GGCGGCCTTTAAGCAGCAACAA-3, Sonda: 5'-GGCGTATAAGCGACTTCCACC-3,	338 pb
ORF 29 PCR	p1: 5'-TGCCGGAGCTGGTATTACCTTA-3, p2: 5'-ACAATGCCGTGACCAACCAAGT-3, Sonda: 5'-TTTCTGGCTCTAATCCAAGG-3,	266 pb
ORF 63 PCR	p1: 5'-GTTTTGTACTCCGGGTTG-3, p2: 5'-TTATCCGATGGCGTAG-3, Sonda: 5'-AGACGCGAGTCTTACGCGCTACTT-3,	386 pb
ORF 63 PCR anidada	p1: 5'-GCTCGTTGAGGACATGAACCGTGT-3, p2: 5'-CATCGTCGCTATCGTCTTCACAC-3, Sonda: 5'-AGACGCGAGTCTTACGCGCTACTT-3,	326 pb

Tabla 2. Resultados de las biopsias cutáneas (vesícula): PCR en pacientes con manifestaciones clínicas de herpes zóster.

Nº.	Pac.	dermatoma	ORF 14	ORF 29	ORF 63
1	A.S.	V1	+	+	+
2	P.W.	T12 - L1	+	+	+
3	K.D.	T12 - L2	+	+	+
4	R.H.	L5 - S1	+	+	+
5	M.S.	V2 - V3	+	+	+
6	P.R.	C4	+	+	+
7	R.D.	T3	+	+	+
8	M.P.	T7 - T8	+	+	+
9	I.W.	C3 - C5	+	+	+
10	H.G.	V1	+	+	+
11	C.S.	T5	+	+	+
12	M.F.	L4/5 - S1/2	n.d.	+	+
13	M.G.	V1	n.d.	+	+

nece al grupo de genes tempranos y la ORF 63 al de los genes inmediatamente tempranos. La glucoproteína C (gC) codificada por ORF 14 tiene un peso molecular de 95-105 kD y está involucrada en la adherencia del VVZ a las células del huésped.^{2,12,13} La ORF 29 codifica una proteína de 130 kD, la proteína principal de unión del ADN (MDBP).^{3,9} La ORF 63 codifica la proteína IE del VVZ y es una fosfoproteína de 45 kD. La IE 63 se expresa durante la infección lítica en los cultivos celulares y las lesiones cutáneas.^{4,10,16}

La PCR se realizó bajo condiciones de reacción estándar.¹⁸ Los primers y sondas se enumeran en la tabla 1.

Para la obtención de resultados óptimos la concentración de MgCl₂ se ajustó a 1.4 mM (ORF 14), 1.0 mM (ORF 29) y 1.5 mM (ORF 63), respectivamente. El ADN se amplificó en un volumen de reacción total de 50 µl (PCR ORF 29) o 100 µl (PCR ORF 14, PCR ORF 63) con un contenido apropiado de MgCl₂, 50 mM de KCl, 10 mM Tris-HCl (pH 8.8), 0.1% NP 40, 10 µg/100 µl BSA, 200 µM de dNTP (Pharmacia, Suecia), 40 pmol de cada primer y 2.5 U Taq PNA polimerasa (MBI Fermentas, Lituania).

La muestra se adicionó a un volumen de 10 µl que contenía 1 µg de ADN genómico. La amplificación se realizó con un termosecuenciador Trio Thermocycler (Biometra, Alemania) de la siguiente forma: desnaturalización inicial por 2 minutos a 94°C, repetición del ciclo por 1 minuto a 94°C (paso 1); 1.40 minutos a 54°C (PCR ORF 14), 1.30 minutos a 64°C (PCR ORF 29) y 1.30 minutos a 49°C (PCR ORF 63) (paso 2) y 1.45 minutos a 72°C (paso 3). Los pasos 1 a 3 fueron repetidos 40 veces (PCR ORF 14), 35 veces (PCR ORF 29) y 38 veces (PCR ORF 63), respectivamente. Se realizó la PCR anidada para ORF 63 mediante la transferencia de alícuotas de 10 µl después de 26 ciclos dentro de 90 µl de una reacción mixta que contenía los primers interiores (ver tabla 1) y la realización de 26 ciclos de 1 minuto a 94°C, 1.12 minutos a 54°C y 1.30 minutos a 72°C.

Los productos de la PCR se analizaron mediante electroforesis en gel de agarosa (1.8%) seguida por tinción con bromuro de etidio y Southern blotting (figura 2).

Resultados

Hasta ahora, hemos sido capaces de detectar las tres ORF de las vesículas de 13 pacientes (tabla 2), lo cual concuerda con los hallazgos de otros autores.^{5,6,13,14,17,19,20} La especificidad de este ensayo se demostró mediante la amplificación del ácido nucleico del VVZ preparado a partir de las células infectadas con la cepa VVZ Ellen u OKA, la amplificación inespecífica se controló a partir del ácido nucleico aislado de la cepa HSV-1 F de las células infectadas.

En dos casos las tres ORF fueron negativas en las biopsias cutáneas obtenidas de zonas de eritema o piel normal del dermatoma afectado (tabla 3: paciente Nº 8 [M.P.] y tabla 4: paciente Nº 1 [A.S.]). Esto probablemente se deba al hecho de que la biopsia por sacabocados se obtuvo 6 días después del comienzo de la erupción. Una explicación posible es que el eritema producido 6 días luego del inicio de la erupción no haya sido provocado por la replicación viral, sino que se deba a la inflamación secundaria de larga duración.

En casos seleccionados fuimos capaces de probar o excluir herpes zóster en la piel no comprometida o eritematosa sin vesículas: en 19 casos con sospecha inicial de herpes zóster, la infección se diagnosticó en el seguimiento clínico mediante la positividad de PCR ORF 14, 29 y 63 (figuras 3.1, 3.2, 3.3 y 3.4; tablas 5, 6 y 7).

En 6 pacientes con sospecha de herpes zóster no fue posible la detección de la infección debido a la negatividad de PCR ORF 14, 29 y 63 (tabla 8).

En los sujetos utilizados como controles (pacientes con melanoma y carcinoma basocelular) las tres PCR ORF fueron negativas.

Discusión

El herpes zóster es una patología de personas mayores. Debido al incremento de pacientes de edad avanzada, la infección por este virus constituye un problema médico importante.^{1,8} Los agentes viroestáticos disponibles para el tratamiento del herpes zóster son: aciclovir, valaciclovir, famciclovir y, en Alemania, también brivudina.²¹

El uso de PCR para el diagnóstico de herpes zóster no se emplea de rutina, aunque esta prueba tiene elevada sensibilidad y especificidad. Los resultados están disponibles en un día.^{15,17}

El ADN viral pudo ser detectado en pacientes con herpes zóster

Tabla 3. Resultados de las biopsias cutáneas (eritema): PCR en pacientes con manifestaciones clínicas de herpes zóster.

Nº.	Pac.	dermatoma	ORF 14	ORF 29	ORF 63
3	K.D.	T12 - L2	+	-	+
6	P.R.	C4	-	+	+
8	M.P.	T7 - T8	-	-	-
9	I.W.	C3 - C5	+	+	+
13	M.G.	V1	n.d.	+	+
30	G.Z.	C3	n.d.	+	+
31	H.G.	T6	n.d.	+	+
32	H.V.	C3	n.d.	+	+
33	E.N.	T6	n.d.	+	+
34	R.G.	V2	n.d.	+	+
35	M.P.	T9	n.d.	+	+
36	F.S.	V2	n.d.	+	+
37	M.M.	V1	n.d.	+	+
38	H.M.	V1	n.d.	+	+
39	H.S.	V1	n.d.	+	+

Tabla 4. Resultados de las biopsias cutáneas (piel normal): PCR en pacientes con manifestaciones clínicas de herpes zóster.

Nº.	Pac.	dermatoma	ORF 14	ORF 29	ORF 63
1	A.S.	V1	-	-	-
3	K.D.	T12 - L1	+	+	+
6	P.R.	C4	-	+	+
9	I.W.	C3 - C5	+	+	+
11	C.S.	T5	-	-	-
13	M.G.	V1	n.d.	+	+
30	G.Z.	C3	n.d.	+	+
31	H.G.	T6	n.d.	+	+
32	H.V.	C3	n.d.	+	+
33	E.N.	T6	n.d.	+	+
35	M.P.	T9	n.d.	+	+
36	F.S.	V2	n.d.	+	+

Tabla 5. Resultados de las biopsias cutáneas (vesículas): PCR en pacientes con cambios cutáneos poco claros, sospecha inicial de herpes zóster, confirmada durante el seguimiento clínico. Diagnóstico diferencial. Nº 14: picadura de insecto; Nº 17, 18: dermatitis de contacto; Nº 15, 16, 24, 47: infección por HSV.

Nº.	Pac.	dermatoma	ORF 4	ORF 29	ORF 63
14	G.B.	V1	-	+	-
15	M.W.	V1	+	+	+
16	K.S.	T11 - 12	+	+	+
17	Y.S.	V2	n.d.	+	n.d.
18	I.B.	T5 - 6	n.d.	+	+
24	E.S.	S1	n.d.	+	+
47	S.A.	S2	n.d.	+	+

Tabla 6. Resultados de las biopsias cutáneas (eritema): PCR en pacientes con cambios cutáneos poco claros, sospecha inicial de herpes zóster confirmada durante el seguimiento clínico. Diagnóstico diferencial. Nº 16, 23, 46: infección por HSV; Nº 19, 40, 42: picadura de insecto; Nº 41: dermatitis; Nº 20, 21, 22, 25, 26, 45: erisipelas.

Nº.	Pac.	dermatoma	ORF 14	ORF 29	ORF 63
16	K.S.	T11 - 12	-	-	-
19	L.S.	V1	+	+	+
20	E.L.	V1	+	+	+
21	P.G.	V1	n.d.	+	+
22	A.P.	V1	n.d.	+	n.d.
23	H.H.	T12	n.d.	+	n.d.
25	N.G.	T3 - 6	n.d.	-	+
26	D.B.	L2	n.d.	+	+
40	G.M.	V1	n.d.	+	+
41	I.S.	T4	n.d.	+	+
42	E.E.	V1	n.d.	+	+
45	H.E.	V1	n.d.	-	+
46	S.I.	L1 - L2	n.d.	+	+

no sólo en las vesículas, sino también en el eritema en 26 de 28 sujetos y en la piel sin compromiso clínico en el dermatoma involucrado en 16 de 18 individuos, lo cual concuerda con los hallazgos de otros autores.^{5-7,13,14,17,19,20}

Tabla 7. Resultados de las biopsias cutáneas (piel normal): PCR en pacientes con cambios cutáneos poco claros, sospecha inicial de herpes zóster confirmada durante el seguimiento clínico. Diagnóstico diferencial. Nº 18: dermatitis de contacto; Nº 21, 25: erisipelas; Nº 23, 24, 26: infección por HSV.

Nº.	Pac.	dermatoma	ORF 14	ORF 29	ORF 63
18	I.B.	T5 - 6	n.d.	+	+
21	P.G.	V1	n.d.	-	+
23	H.H.	T12	n.d.	+	n.d.
24	E.S.	S1	n.d.	-	+
25	N.G.	T3 - 6	n.d.	+	+
46	S.I.	L1 - L2	n.d.	+	+

Tabla 8. Resultados de las biopsias cutáneas: PCR en pacientes con cambios cutáneos poco claros, sospecha inicial de herpes zóster, confirmado durante el seguimiento clínico. Diagnóstico diferencial. Nº 27, 28: picadura de insecto/infección por HSV; Nº 29, 44: dermatitis de contacto; Nº 43: parálisis facial; Nº 48: erisipela.

Nº.	Pac.	dermatoma	ORF 14	ORF 29	ORF 63
27	A.B.	V1	-	-	-
28	U.J.	T5	-	-	-
29	P.P.	V2	-	-	-
34	W.L.	V1	-	-	-
44	B.P.	T9	-	-	-
48	G.G.	L4 - L5	-	-	-

En los pacientes afectados por otras patologías que clínicamente se asemejan al herpes zóster no pudo detectarse el ADN-VVZ por el método utilizado. Esto debe ser confirmado por ulteriores investigaciones, especialmente en pacientes con eritema solamente, por ejemplo aquellos con erisipela.

En conclusión, los métodos moleculares de PCR fueron capaces de confirmar el diagnóstico clínico, como la detección de ADN viral en las vesículas de los pacientes con herpes zóster. Además, la PCR es el método de elección para el diagnóstico viral al principio de la infección, cuando los enfermos sólo evidencian eritema o en la piel no comprometida y sin vesículas. En pacientes afectados con otras patologías que se asemejan clínicamente al herpes zóster, el ADN-VVZ no pudo detectarse por el método utilizado.

Recepción: 15/3/2004 - Aprobación: 15/7/2004

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

Bibliografía

- Balfour HH. Varicella-zoster virus infections in immunocompromised hosts. *Am J Med* 1988; 85: 68-73.
- Cohen JL. Genomic Structure and Organization of Varicella-Zoster Virus in: *Contributions to Microbiology* (Wolff MH, Schuenemann S, Schmidt A eds), Vol 3, Karger 1999; 10-20.
- Davison AJ, Scott JE. The Complete DNA Sequence of Varicella-Zoster Virus. *J gen Virol* 1986; 67: 1759-1816.
- Debrus S, Sadzot-Delvaux C, Nikkels AF et al. Varicella-zoster virus gene 63 encodes an immediate-early protein that is abundantly expressed during latency. *J Virol* 1995; 69: 3240-3245.
- Devlin ME, Gilden DH, Mahalingam R et al. Peripheral Blood Mononuclear Cells of the Elderly Contain Varicella-Zoster Virus DNA. *J Inf Dis* 1992; 16: 619-622.
- Eis-Hübinger AM, Kaiser R, Kleim JP et al. Nachweis von Varicella-Zoster-Virus-Infektionen mittels Polymerasekettenreaktion. *Hautarzt* 1992; 43: 767-771.
- Grant AD, Fox JD, Brink NS, Miller RF. Detection of varicella-zoster virus DNA using the polymerase chain reaction in an immunocompromised patient with transverse myelitis secondary to herpes zoster. *Genitourin Med* 1993; 69: 273-275.
- Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965; 58: 9-20.
- Kinchington PR, Inchauspe G, Subak-Sharpe JH et al. Identification and characterization of a varicella-zoster virus DNA-binding protein by using antisera directed against a predicted synthetic oligonucleotide. *J Virol* 1988; 62: 802-809.



Más información en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía, full text y patrocinio.

Elevación de la troponina-I luego del cateterismo cardíaco en niños

Vanderbilt University Medical Center, Nashville, EE.UU.



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.sicisalud.com



Prince Kannankeril, Columnista Experto de SIC
Assistant Professor of Pediatrics, Pediatric Cardiology,
Vanderbilt University Medical Center, Nashville, EE.UU.

Abstract

Cardiac troponin-I (cTnI) is a sensitive and specific marker of myocardial injury. To determine the degree of myocardial injury associated with pediatric cardiac catheterization, we measured serum cTnI before and after 73 pediatric cardiac catheterizations, and evaluated the degree of elevation observed with specific types of interventions. Diagnostic procedures and interventions not expected to cause myocardial injury were compared to interventional procedures expected to be associated with cardiac injury. Interventional procedures were further subdivided based on type of intervention. Interventional procedures were associated with significantly higher cTnI levels than diagnostic procedures (median 0.3, interquartile range 0.3 to 1.6 ng/ml for diagnostic procedures; median 2.65, interquartile range 0.9 to 4.9 ng/ml for interventions, $p < 0.001$). Within the intervention group, cTnI was inversely correlated with weight. Radiofrequency ablation (RFA) were associated with higher cTnI levels than other types of interventions (3.7; 1.9-9.5 ng/ml for RFA vs. 1.75; 0.7-4.9 ng/ml for non-RFA, $p = 0.03$). Most pediatric interventional catheterization procedures are associated with myocardial injury, as evidenced by cTnI elevation, with RFA causing higher levels than other interventions. Conversely, most diagnostic procedures are associated with no detectable myocardial injury.

La troponina-I cardíaca (TnIc), un marcador sensible y específico para detectar daño miocárdico,¹⁻³ es una herramienta de diagnóstico bien establecida en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias.⁴⁻⁶ En pediatría se demostró la elevación de la troponina en pacientes con enfermedades cardíacas, tanto congénitas como adquiridas.^{7,8} Luego de la cirugía cardíaca en niños, la elevación de TnIc se correlacionó con complicaciones posoperatorias y supervivencia.⁹⁻¹³ En los adultos se ha estudiado el valor pronóstico y diagnóstico de la TnIc como marcador de daño miocárdico luego de los cateterismos intervencionistas. Luego de las ablaciones por catéter de radiofrecuencia (ARF), la elevación de TnIc se correlaciona con variables del procedimiento.¹⁴ Las intervenciones coronarias percutáneas que causan elevación de la TnIc mayor de tres veces el límite superior de lo normal se asocian con mayor riesgo de complicaciones intrahospitalarias.¹⁵ En un estudio piloto en pacientes pediátricos, informamos elevaciones en la TnIc principalmente luego de cateterismos cardíacos intervencionistas.¹⁶ El objetivo del presente estudio fue investigar la TnIc sérica luego de procedimientos, tanto diagnósticos como intervencionistas, de cateterismo cardíaco pediátrico.

Métodos

La población del estudio estuvo integrada por todos los pacientes sometidos a cateterismo cardíaco en nuestra institución, un centro académico de atención cardíaca pediátrica terciaria, entre el 1 de mayo y el 10 de septiembre de 2000. De los 168 procedimientos invasivos, la muestra del estudio abarcó 73 procedimientos en 68 pacientes. Ellos incluyeron 36 varones y 32 mujeres, mediana de edad 9 años (intervalo 2 días-23 años) y

Resumen

La troponina-I cardíaca (TnIc) es un marcador sensible y específico de daño miocárdico. Para determinar el grado de daño miocárdico asociado al cateterismo cardíaco pediátrico, medimos la TnIc sérica antes y después de practicar 73 cateterismos cardíacos y evaluamos el grado de elevación observado con tipos específicos de intervenciones. Se compararon los procedimientos diagnósticos y las intervenciones que no se esperaba causarían daño miocárdico con los procedimientos intervencionistas que se suponía se asociaban a lesión cardíaca. Estos procedimientos intervencionistas fueron a su vez subdivididos sobre la base del tipo de intervención. Los procedimientos intervencionistas se asociaron con niveles significativamente superiores de TnIc que los procedimientos diagnósticos (mediana 0.3, rango intercuartilo 0.3 a 1.6 ng/ml para los procedimientos diagnósticos; mediana 2.65, rango intercuartilo 0.9 a 4.9 ng/ml para las intervenciones; $p < 0.001$). En el grupo de intervención, la TnIc se correlacionó inversamente con el peso. Las ablaciones por radiofrecuencia (ARF) se asociaron con mayores niveles de TnIc que otros tipos de intervenciones (3.7; 1.9-9.5 ng/ml para la ARF vs. 1.75; 0.7-4.9 ng/ml para los otros procedimientos; $p = 0.03$). La mayoría de los procedimientos intervencionistas de cateterismo pediátricos se asocian con daño miocárdico, como lo evidencia la elevación de TnIc, y la ARF causa los mayores incrementos en relación con otras intervenciones. Por el contrario, la mayoría de los procedimientos diagnósticos se asocian con daño miocárdico indetectable.

mediana de peso 27 kg (intervalo 3-94 kg). Doce pacientes inicialmente incluidos en un estudio piloto que tuvo lugar entre enero y abril de 1999 también fueron incluidos en esta cohorte. Se obtuvo el consentimiento informado escrito para todos los pacientes. El protocolo fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional del hospital.

Los pacientes cuyos procedimientos se esperaba no causarían daño miocárdico fueron asignados al grupo "diagnóstico". Estos casos incluían alguno de los siguientes componentes o todos: estudio angiográfico o hemodinámico derecho o izquierdo, estudio electrofisiológico diagnóstico y angiografía coronaria selectiva.

También incluimos procedimientos "intervencionistas" que consideramos no se asociarían con compromiso hemodinámico o daño cardíaco significativo. Ellos comprendieron la oclusión con espiral de un pequeño vaso o de un conducto arterial permeable. Los pacientes cuyos procedimientos se esperaba que causarían daño miocárdico fueron asignados al grupo intervencionista. Ellos incluyeron biopsia endomiocárdica, ARF y colocación de *stent* o dilatación con balón de estructuras cardíacas o extracardíacas mayores. La justificación de esta categorización de procedimientos se basa en los resultados del estudio piloto.¹⁶ Además, las intervenciones fueron subagrupadas de acuerdo con el tipo realizado, para determinar si diferentes intervenciones se asociaban con diferentes grados de elevación de TnIc.

Para cada procedimiento, se recolectó la siguiente información de los pacientes: edad (años), peso (kg), tiempo del procedimiento (minutos) y cantidad de contraste utilizado (ml/kg). Durante los procedimientos se prestó atención a los eventos adversos potencialmente responsables de daño miocárdico. Se tomó una muestra de suero basal inmediatamente después de logrado el acceso vascular. Si el nivel basal estaba elevado por encima del rango normal, los pacientes eran excluidos del análisis. Se obtuvo una segunda muestra inmediatamente después del procedimiento. Las muestras de suero se centrifugaron a 3 000 rpm por 10

Participaron en la investigación: Roberta Piccinno, Monica Bellinva, Department of Photoradiotherapy, Institute of Dermatological Sciences of the University, Ospedale Maggiore, IRCCS, Milán; Alberto Schiera, Department of Dermatology, Ospedale S. Gerardo de Tintori, Monza, Italia

Tabla 1. Eventos adversos potencialmente responsables de daño miocárdico.

Grupo	Procedimiento	Evento	TnIc (ng/ml)
Diagnóstico	Cateterismo derecho e izquierdo	Aberración inducida por catéter, hipotensión	2.4
Diagnóstico	Cateterismo derecho e izquierdo	Accesos hipericianóticos	1.0
Diagnóstico	Cateterismo derecho e izquierdo	Taquicardia ventricular sin pulso, con terminación espontánea luego de 30''	< 0.3
	Oclusión por espiral de un vaso colateral	Hipotensión que requirió de apoyo presor	
Diagnóstico	Cateterismo derecho e izquierdo	Bloqueo cardíaco inducido por el catéter, tratado con atropina	< 0.3
	Estudio electrofisiológico		
Diagnóstico	Cateterismo derecho e izquierdo	Fibrilación auricular con compromiso hemodinámico, tratada con cardioversión	8.9
	Estudio electrofisiológico		
Diagnóstico	Cateterismo derecho e izquierdo	Cambios en el segmento ST con la inyección coronaria	3.0
	Angiografía coronaria selectiva		
Diagnóstico	Cateterismo derecho e izquierdo	Cambios en el segmento ST con la inyección coronaria	1.6
	Angiografía coronaria selectiva		
Intervención	Cateterismo derecho e izquierdo	Ectopia ventricular con la biopsia	4.2
	Biopsia endomiocárdica		
Intervención	Valvuloplastia coronaria con balón	Ectopia ventricular con el inflado del balón	3.2
Intervención	Arterioplastia pulmonar con balón, Redilatación de <i>stents</i>	Bloqueo cardíaco inducido por el catéter, tratado con atropina	4.9
Intervención	Ablación por catéter de radiofrecuencia	Daño coronario, fibrilación ventricular, tratado con resucitación cardiopulmonar, cardioversión, angioplastia coronaria	32.5

minutos, se congelaron a -70°C, se descongelaron por grupos y se analizaron usando el AxSYM Troponin Microparticle Immunoassay (Laboratorios Abbott, Abbott Park, IL, EE.UU.). El nivel inferior de detección del ensayo es de 0.3 ng/ml y el rango normal informado es de 0-0.4 ng/ml.

Las variables continuas no paramétricas se presentan como mediana con rango intercuartilo. Un nivel de TnIc < 0.3 se consideró igual a 0.3. Se hicieron comparaciones estadísticas entre los grupos con la prueba de suma de los rangos de Mann-Whitney y chi cuadrado. Se realizaron los análisis de correlación con la prueba de Spearman. Un valor p de dos colas < 0.05 se consideró significativo. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows, versión 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

Resultados

Los 35 casos en el grupo diagnóstico incluyeron: cateterismo cardíaco sólo derecho (3), cateterismo cardíaco derecho e izquierdo (19), estudio electrofisiológico diagnóstico (6), angiografía coronaria selectiva (2) y oclusión de un vaso pequeño (2) o de un conducto arterial persistente (3). Siete de los procedimientos se asociaron con eventos adversos potencialmente responsables de daño miocárdico (ver tabla 1). Ningún paciente tuvo cambios electrocardiográficos, excepto los enumerados en la tabla 1.

Los 38 casos en el grupo intervencionista incluyeron: biopsia endomiocárdica (17), ARF (11) o ambos (1); dilatación con balón de las válvulas pulmonares (2) o aórticas (1) o de las arterias pulmonares (1), y colocación de *stent* en las arterias pulmonares (2), aorta (2) o fenestración de Fontan (1). Cuatro de estos procedimientos se asociaron con eventos adversos potencialmente responsables del daño miocárdico adicional (ver tabla 1).

Los pacientes de ambos grupos no difirieron significativamente en edad, si bien hubo una tendencia hacia pacientes mayores en el grupo intervencionista (ver tabla 2). Los pacientes en el grupo intervencionista eran más pesados que los del grupo diagnóstico.

Los niveles de troponina se muestran en la figura 1. Las intervenciones se asociaron a niveles de TnIc significativamente superiores que los procedimientos diagnósticos.

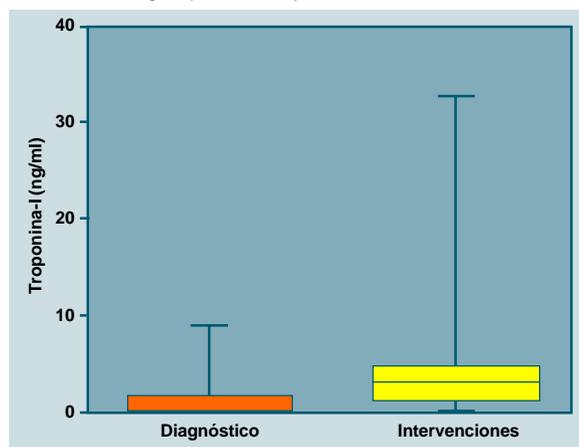
Treinta y cinco (92%) intervenciones se asociaron con una elevación detectable de la TnIc (> 0.3 ng/ml) luego del procedimiento, comparados con sólo 11 (31%) de los procedimientos diagnósticos (p < 0.001). Como los pacientes sometidos a ARF tuvieron mayor grado de elevación que las intervenciones no ARF, fueron comparados por separado (ver figura 2). Las ARF se asociaron con niveles significativamente mayores de TnIc (p = 0.03), mientras que no hubo diferencias significativas en edad o en peso (ver tabla 2). Los 12 procedimientos ARF se asociaron con elevación detectable de la TnIc luego del procedimiento.

Tabla 2. Características demográficas y niveles de troponina-I cardíaca.

Variable	Diagnósticos (n=35)	Intervenciones (n=35)	p	ARF (n=12)	No ARF (n=26)	p
Edad (años)	5.9 (1 a 16)	9.5 (5 a 16)	0.181	10.8 (8 a 14)	10.2 (6 a 17)	0.676
Peso (kg)	20 (9 a 48)	38 (20 a 56)	0.047	39 (27 a 47)	25.5 (20 a 63)	0.525
Nivel TnIc (ng/ml)	0.3 (0.3 a 1.6)	2.65 (1 a 4.5)	< 0.001	3.7 (1.9 a 9.5)	1.75 (0.7 a 4.9)	0.03

La información se representa como mediana con intervalo intercuartilo entre paréntesis.

Figura 1. Niveles de troponina-I cardíaca luego de cateterismo cardíaco diagnóstico (n = 35) e intervencionista (n = 38). La línea inferior representa el mínimo, la línea superior representa el máximo y la línea media representa el valor mediano de cada grupo. El borde inferior del cuadro representa el percentilo 25, y el borde superior, el percentilo 75. En el grupo diagnóstico, el mínimo fue 0.03 ng/ml, percentilo 25 y valor mediano.



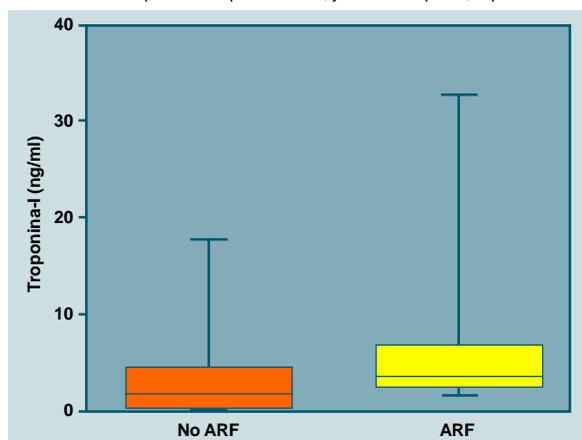
Al considerar el total de la cohorte, el tiempo del procedimiento, la edad y el peso no se correlacionaron con los niveles de TnIc. La cantidad de contraste utilizada se relacionó inversamente con la TnIc (p = 0.011); sin embargo, luego de separar los casos de ARF del análisis, no se vio relación significativa (p = 0.314). En el grupo intervencionista, la TnIc se correlacionó inversamente con el peso (p = 0.025) pero no con la edad (p = 0.100).

Dos pacientes con eventos adversos (ver tabla 1) no presentaron elevación detectable de TnIc luego del procedimiento. Además, dos casos diagnósticos requieren un comentario. Un paciente que requería puntura transeptal y otro que requirió colocación transtorácica de una vaina de 3 French en el ventrículo izquierdo (debido a válvulas mitrales y aórticas protésicas) tuvieron niveles indetectables de TnIc luego de los procedimientos. Los tres procedimientos intervencionistas con niveles indetectables de TnIc fueron biopsias endomiocárdicas (1), dilatación con balón y colocación de *stent* en las arterias pulmonares (1) y fenestración de Fontan (1). Era de esperar que todos estos pacientes hubiesen tenido niveles elevados de TnIc, pero ninguno la tuvo.

Dos de los tres pacientes sometidos a oclusión con espiral de un conducto arterial persistente tuvieron elevaciones de TnIc (1.9 y 5.9 ng/ml) con posterioridad.

Los tres eran relativamente jóvenes (0.9-4 años) y pequeños (8-13 kg), pero el paciente más pequeño no tuvo elevación. Los dos pacientes sometidos a angiografía coronaria selectiva diagnóstica tuvieron elevaciones de TnIc, pero ambos presentaron elevaciones del segmento ST durante los procedimientos (ver tabla 1). Otros cuatro casos diagnósticos se asociaron a elevación

Figura 2. Niveles de troponina-I cardíaca luego de ablación por catéter de radiofrecuencia (ARF, n = 12) y otros cateterismos cardíacos (no ARF) intervencionistas. La línea inferior representa el mínimo, la línea superior representa el máximo y la línea media representa el valor mediano de cada grupo. El borde inferior del cuadro representa el percentilo 25, y el borde superior, el percentilo 75.



de TnIc sin causa evidente.

El evento adverso más significativo, que se asoció con los mayores niveles de TnIc en toda la cohorte estudiada, fue el daño coronario derecho durante la ARF. Se obtuvieron muchas más mediciones de niveles de TnIc debido al estado clínico.

El nivel al momento de la conclusión del procedimiento fue de 32.5 ng/ml, pero tuvo un pico de 195.3 ng/ml, una hora más tarde. A las 7 horas luego del daño inicial el nivel de TnIc era de 167.1 ng/ml. Otro evento adverso importante se produjo durante un caso diagnóstico en un paciente enrolado en el ensayo piloto, el que tuvo un tercer valor elevado, seis horas después del procedimiento. Este paciente tenía un aleteo auricular con compromiso hemodinámico que requería cardioversión eléctrica. Este fue uno de los pocos casos en el estudio piloto cuyo nivel de TnIc continuó elevándose luego del procedimiento (nivel posprocedimiento: 8.9 ng/ml; nivel a las 6 horas del procedimiento: 342.5 ng/ml). Estos dos pacientes con eventos adversos significativos durante el cateterismo cardíaco tuvieron niveles de TnIc que continuaron elevándose luego del procedimiento. Si bien no evaluamos esto en el presente estudio, la mayoría de los pacientes en el estudio piloto (la mayor parte de los cuales tuvieron procedimientos intervencionistas y elevación de TnIc) mostraron niveles pico de TnIc inmediatamente después del procedimiento.¹⁵ Es posible que las intervenciones no complicadas se asocien con niveles de TnIc que se elevan de inmediato, mientras que las complicaciones que causan daño miocárdico adicional se asocian con niveles de TnIc que continúan elevándose y tienen su pico varias horas después del procedimiento.

Discusión

En los niños, la troponina-I cardíaca es un marcador importante en la evaluación del daño miocárdico luego de la cirugía cardíaca pediátrica⁹⁻¹³ y puede ser un auxiliar útil en la evaluación del daño miocárdico producido por muchas causas diferentes.¹⁷ Su uso para evaluar el daño luego del cateterismo cardíaco está limitado por la falta de información referente a la elevación de TnIc luego de procedimientos no complicados.

Este estudio documenta la amplitud de niveles de TnIc luego de un gran número de cateterismos cardíacos en una población estrictamente pediátrica. Los resultados significativos son: 1) la mayoría de los procedimientos "diagnósticos" no causan elevación de la TnIc por encima del límite inferior de detección y 2) la mayoría de los procedimientos "intervencionistas" se asocian con elevación de la TnIc; la ARF causa el mayor grado de elevación.

Los pacientes en el grupo intervencionista tuvieron mayores niveles de TnIc comparados con el grupo diagnóstico. La menor edad se correlacionó con mayor nivel de TnIc en el grupo intervencionista. Se podría esperar que los pacientes del grupo con mayores niveles de TnIc fuesen más jóvenes y pequeños, pero éste no fue el caso. De hecho, hubo una tendencia hacia mayor edad y significativamente mayor peso en el grupo intervencionista. Ade-

más, en este grupo, las ARF se asociaron con mayores niveles de TnIc que las intervenciones no ARF, a pesar de la similitud en edad y peso. Esto coincide con estudios previos en adultos que encuentran mayor proporción de elevación de TnIc luego de ARF en comparación con intervenciones coronarias.^{14,15} Esta información apoya la hipótesis de que el daño miocárdico debido a cateterismo cardíaco, evaluado por TnIc, se ve influido principalmente por el tipo de procedimiento.

Todos nuestros pacientes sometidos a ARF mostraron una elevación mensurable de la TnIc. Esto se opone a otros estudios de ARF en poblaciones principalmente adultas, en quienes se observa la elevación de TnIc sólo en 31% a 68% de los casos.^{14,18} En una serie grande de intervenciones coronarias en adultos, sólo 31% tuvieron elevación de la TnIc por encima del rango normal,¹⁵ mientras que 31% de nuestros casos diagnósticos y 92% de los intervencionistas se asociaron con elevación de la TnIc. Adicionalmente, en nuestro grupo intervencionista, los niveles de TnIc se correlacionaron en forma inversa con el peso. No hubo tendencia a más complicaciones debidas a cateterismo cardíaco en los pacientes más jóvenes,¹⁹ pero aun en los casos intervencionistas no complicados observamos mayores niveles de TnIc en pacientes más jóvenes y pequeños. La menor edad se correlacionó con mayores niveles de TnIc luego de la cirugía cardíaca pediátrica y se notaron particularmente elevaciones marcadas en niños de menos de 12 meses de edad.^{13,20} Esta información sugiere que el miocardio inmaduro es más vulnerable al daño debido a una variedad de causas, incluidas la cirugía y el cateterismo cardíaco. Si bien el tipo de procedimiento parece ser el principal determinante, el tamaño y la edad del paciente son factores de riesgo de importancia de daño miocárdico luego de procedimientos cardíacos invasivos.

Al considerar toda la cohorte, la cantidad de contraste utilizada se correlacionó en forma inversa con el nivel de TnIc. Esto sugiere la improbable posibilidad de que el uso de poca cantidad de contraste se asocie con mayor daño miocárdico. Sin embargo, los casos de ARF, que se asocian con elevación de TnIc, requieren poco o nada de contraste. Cuando se repitió el análisis sin los casos de ARF, no hubo correlación entre contraste y TnIc. Esta falta de relación entre el uso de contraste y la elevación de troponina fue confirmada en un estudio posterior.²¹

Una de las mayores limitaciones de este estudio es la gran variedad de procedimientos incluidos en el grupo intervencionista. Si bien el número total de casos intervencionistas es adecuado para establecer la diferencia con los casos diagnósticos, hay muchas categorías de intervenciones con pocos casos en cada grupo. Dentro de las intervenciones, fuimos capaces de demostrar una diferencia significativa sólo entre los procedimientos ARF y no ARF. Esta categoría de "intervenciones no ARF" incluye una mezcla heterogénea de procedimientos de biopsias y de colocación de *stent*, que pudieron haber tenido diferentes rangos de elevación de TnIc que nosotros no pudimos detectar debido al pequeño número incluido en cada categoría. Adicionalmente, puede haber factores que no investigamos que contribuyan a la diferencia en los niveles de TnIc entre los grupos.

En resumen, luego de la mayoría de los procedimientos intervencionistas de cateterismo cardíaco pediátrico hay elevación sérica de la troponina-I cardíaca, mientras que los casos puramente diagnósticos no elevan la TnIc por encima de los valores detectables. La ablación por catéter de radiofrecuencia causa mayor grado de elevación que otras intervenciones. La elevación de TnIc luego de las intervenciones se correlaciona inversamente con el tamaño del paciente y parece tener lugar con más frecuencia en niños que en adultos, lo que sugiere que los pacientes pediátricos son más vulnerables al daño miocárdico. Los médicos que tratan niños deberían saber acerca de la aparente mayor vulnerabilidad al daño del miocardio inmaduro, ya que aun las intervenciones pediátricas no complicadas se asocian con elevaciones de la troponina-I cardíaca sérica.

Recepción: 2/3/2004 - Aprobación: 16/4/2004



Más información en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, full text y patrocinio.

Las fibras dietéticas viscosas no afectan la biodisponibilidad de los aminoácidos de la dieta

Institut National de la Recherche Agronomique, Institut National Agronomique Paris-Grignon, París, Francia



François Mariotti, Columnista Experto de SIIC
Institut National de la Recherche Agronomique, Institut National Agronomique Paris-Grignon, París, Francia

Abstract

Viscous soluble fibers such as guar gum are extensively used by the food industry as thickening and stabilizing agents. Viscous soluble fibers are known to affect gastrointestinal carbohydrates kinetics, thereby improving glucose tolerance. Because very little is known about the impact of soluble viscous fibers on dietary amino acid availability, we have recently reported the result of clinical studies in humans that aimed to investigate this effect using a dietary protein uniformly and intrinsically labeled with ¹⁵N, coupled with a stable isotope breath test method (¹³C-glycine) for gastric emptying monitoring (Mariotti et al., Am. J. Clin. Nutr., 2001). When guar is added to a liquid protein meal, we showed that the kinetics of gastric emptying were hardly modified. The kinetics of the catabolism of dietary amino acid nitrogen (in plasma and urinary urea) was markedly unaffected by guar, showing that guar had no effect on the bioavailability and utilization of dietary amino acids. However, because we showed that there is an acute, transient reduction in the apparent production of urea derived from endogenous nitrogen after the ingestion of the more viscous meal, we proposed that this phenomenon may be the marker of a very early, transient, important increase in urea disposal towards the gastro-intestinal area that is mediated by an increase secretion of fluid towards gastrointestinal lumen, which rapidly counteract guar-induced viscosity.

Algunas fibras solubles dietéticas, tales como la goma guar, han sido ampliamente estudiadas desde que descubrieron que pueden disminuir la respuesta glucémica.⁹ Esta característica, que es bien conocida por sus consecuencias para la prevención y manejo de la diabetes tipo 2, está vinculada con el hecho de que las gomas viscosas incrementan la viscosidad de las comidas.^{5,9}

El guar es una de las fibras solubles más eficientes en limitar el incremento de la glucosa plasmática posprandial, tal vez porque es altamente viscosa, especialmente después de su ingestión.⁵

Tres hipótesis han sido planteadas para explicar de qué manera la goma guar mejora la tolerancia a la glucosa. En primer lugar, la viscosidad incrementada por la goma guar podría demorar el vaciado gástrico,^{10,16} si bien los datos resultan muy conflictivos (por ejemplo, algunas publicaciones del mismo año o el siguiente^{2,18}). En segundo lugar, la viscosidad puede enlentecer la digestión mediante debilitamiento de la acción enzimática.¹⁰ En tercer lugar, la mayor viscosidad del contenido intestinal puede retardar la difusión de nutrientes hacia la mucosa, o demorar la mezcla mediante resistencia al efecto convector de la contracción intestinal.^{1,3,6}

Sin embargo, los numerosos estudios realizados para investigar estas hipótesis han producido resultados discrepantes, y el efecto de la goma guar sobre el vaciado gástrico y la biodisponibilidad de los nutrientes sigue sin aclararse.

En este contexto, el efecto de la goma guar sobre la biodisponibilidad de los aminoácidos dietéticos resulta particularmente incierto. Un retardo en el vaciado gástrico, o un deterioro de los

Resumen

Las fibras viscosas solubles (FVS), como la goma guar, son ampliamente utilizadas en la industria alimentaria como agentes espesantes y estabilizantes. Las FVS son conocidas por afectar la cinética de los hidratos de carbono gastrointestinales y, de esta manera, mejorar la tolerancia a la glucosa. Dado que es muy poco lo que se sabe en relación con el impacto que las FVS tienen sobre la disponibilidad de los aminoácidos de la dieta, hemos publicado recientemente los resultados de un estudio clínico realizado en seres humanos, cuyo objetivo fue precisamente investigar este efecto mediante proteínas dietéticas uniformemente e intrínsecamente marcadas con ¹⁵N, asociado con un método estable de ensayo isotópico (glicina marcada con ¹³C) en aire espirado para el monitoreo del vaciamiento gástrico.¹³ Hemos demostrado que cuando se agrega goma guar a una comida proteica líquida, la cinética del vaciamiento gástrico prácticamente no es modificada. La cinética del catabolismo del nitrógeno de los aminoácidos (en plasma y urea urinaria) tampoco resultó afectada por la goma guar, lo cual revela que el guar no tenía efectos sobre la biodisponibilidad y utilización de los aminoácidos dietéticos. Sin embargo, y debido a que hemos demostrado que existe reducción aguda y transitoria en la producción aparente de urea derivada del nitrógeno endógeno luego de la ingestión de las comidas más viscosas, propusimos como explicación que este fenómeno podría ser marcador de un importante incremento, temprano y transitorio, de la eliminación de urea hacia la luz gastrointestinal; esto sería mediado por aumento de la secreción de líquidos hacia el lumen gastrointestinal, que rápidamente neutraliza la viscosidad inducida por el guar.

procesos digestivos y de absorción, puede afectar tanto a la cinética como al equilibrio de la biodisponibilidad de los aminoácidos de la dieta y, en consecuencia, la capacidad de la proteína dietaria de promover ganancia proteica posprandial.^{4,12}

En realidad, hay muy pocos datos disponibles para comprobar el efecto de la goma guar sobre la disponibilidad de los aminoácidos de la dieta. Los datos accesibles provienen de estudios de largo plazo sobre la digestibilidad del nitrógeno.

Sin embargo, un incremento de largo plazo de la ingesta de fibra fermentable afecta profundamente la actividad bacteriana y puede también promover pérdidas endógenas de nitrógeno. En este contexto, los estudios clásicos de digestibilidad no son de utilidad en cuanto a disponibilidad de los aminoácidos dietéticos. Además, el impacto de la goma guar sobre la utilización de los aminoácidos y el metabolismo proteico resultan complicados por el hecho de que la excreción de nitrógeno se desplaza de la ruta urinaria a la fecal. Este contexto dificulta la evaluación de la potencial alteración de la biodisponibilidad o utilización del nitrógeno de la dieta.

Finalmente, el efecto potencial de la goma guar en la utilización del nitrógeno dietético es difícil de comprobar en una comida mixta, porque la goma guar, conocida por modificar la glucosa plasmática y la insulina posprandiales, debería ejercer una influencia indirecta importante en el metabolismo aminoácido.

Pocos estudios han investigado la biodisponibilidad de los aminoácidos ingeridos luego del agregado selectivo de guar, a pesar que las gomas viscosas son ampliamente utilizadas en la



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com

industria alimentaria como agentes espesantes y estabilizantes. Por lo tanto, existe la necesidad de examinar si la goma guar deteriora la disponibilidad o utilización de nitrógeno dietético y obtener una mejor perspectiva del mecanismo potencial.

Esta publicación informa los principales resultados de un reciente estudio de nuestro grupo, que tuvo como objetivo investigar los efectos agudos del agregado de la goma guar sobre la biodisponibilidad de aminoácidos ingeridos, por medio de una comida proteica marcada con ^{15}N , durante la fase posprandial en seres humanos.

Material y métodos

El lector debería consultar la publicación original¹³ u otra similar de nuestro grupo¹⁴ para una descripción completa de los métodos.

Brevemente, el estudio realizado en seres humanos sanos, con un diseño aleatorizado cruzado, comparó la biodisponibilidad y utilización de aminoácidos dietéticos y la cinética de la urea derivada, ya sea de la dieta o endógena.

Los sujetos ingirieron una dieta líquida de 500 ml, constituida por 30 g de proteína de soja intrínseca y uniformemente marcada con ^{15}N , con el agregado, o sin él, de 5 g de goma guar.

Durante las 8 horas siguientes a la ingestión estudiamos los efectos sobre la biodisponibilidad, utilizando una prueba de glicina marcada con ^{13}C en aire espirado (para evaluar el vaciado gástrico) y la aparición de aminoácido dietético en plasma (como marcador de la biodisponibilidad del aminoácido sistémico). Para investigar el efecto de la utilización de nitrógeno dietético y el metabolismo de la urea endógena, medimos la cinética de la urea endógena y dietética en plasma y en orina.

Resultados

Vaciado gástrico y biodisponibilidad de aminoácidos dietéticos

El vaciado gástrico de la fase líquida de la comida, tal como fue monitoreado por la excreción respiratoria de ^{13}C proveniente de la glicina marcada con la comida de prueba, demoró moderadamente la cinética del vaciado gástrico (figura 1). Las mayores diferencias aparecieron en la fase temprana del vaciado gástrico. El efecto, sin embargo fue leve, dado que el tiempo de excreción medio del trazador no difirió significativamente entre comidas.

El seguimiento del ^{15}N , en contraste, permitió observar que no hubo diferencias en la aparición de aminoácidos dietéticos en plasma, indicando de esta manera la inexistencia de efectos sobre la biodisponibilidad sistémica de los aminoácidos dietéticos (figura 1).

Catabolismo del nitrógeno de los aminoácidos dietéticos

La cinética del nitrógeno dietético, derivado en urea plasmática y urinaria no estuvo afectada por la naturaleza de la comida.

Cinética de la urea endógena

Mientras que la urea plasmática endógena no mostró diferencias significativas entre comidas, la excreción urinaria de urea endógena estaba significativamente reducida 2 horas después de la ingestión de la comida que contenía goma guar.

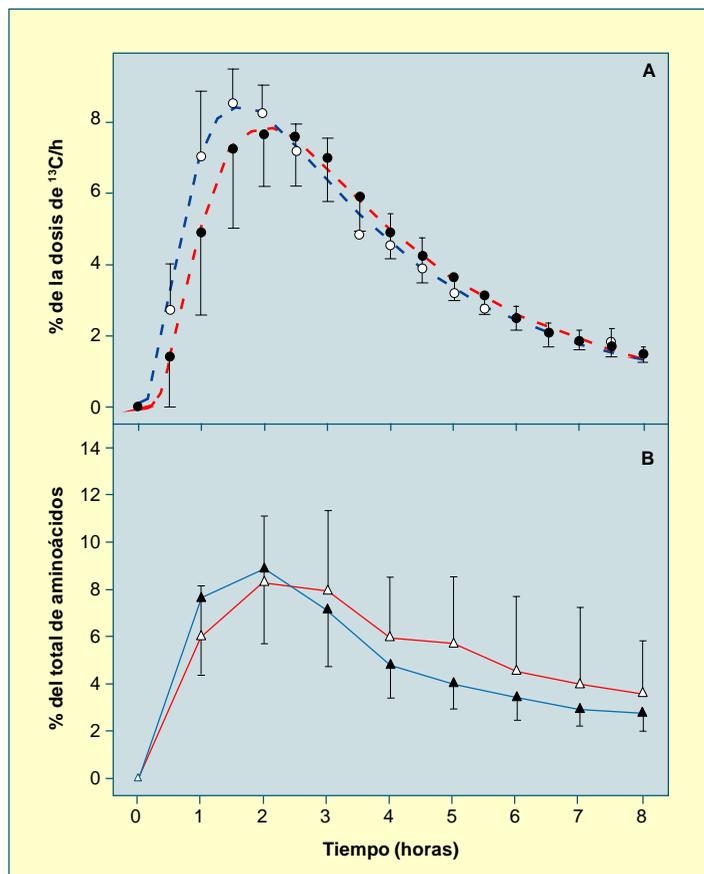
Discusión

Esta es la primera publicación donde se demuestra que la presencia de guar en la comida (que incrementó la viscosidad de manera importante) careció de efectos tanto sobre la biodisponibilidad como sobre la utilización metabólica de los aminoácidos dietéticos. Este resultado está en discrepancia con los pocos informes disponibles sobre el tema.

Por un lado, la diferencia con los estudios que informaron que la goma guar disminuyó la concentración sérica posprandial de

Figura 1. A. Promedio (DE) de CO_2 marcado con ^{13}C excretado en aire espirado, como porcentaje de la dosis de ^{13}C ingerido en la forma de glicina marcada con ^{13}C , luego de la ingestión de una comida proteica líquida sin guar (\circ) y con guar (\bullet), $n = 7$. Hubo efecto significativo de la comida en el tiempo, $p < 0.05$, pero no hubo efecto significativo de la comida o diferencia entre comidas en cada punto del tiempo.

B. Promedio (DE) de aminoácidos plasmáticos dietéticos como porcentaje del contenido total de aminoácidos, luego de la ingestión de una comida proteica líquida sin guar (Δ) o con guar (\blacktriangle), $n = 7$. No hubo efecto significativo de la comida o de la comida en función del tiempo. Reproducido con autorización de American Journal of Clinical Nutrition.⁶ Am J Clin Nutr. American Society for Clinical Nutrition.



aminoácidos agregados a una comida de prueba^{7,17} podría explicarse en parte por el hecho de que nosotros elegimos realizar el seguimiento de todos los aminoácidos y proteínas de la dieta, para describir mejor una situación fisiológica compleja pero real. Por otro lado, los experimentos de largo plazo han fracasado en obtener una visión precisa sobre los efectos de las gomas viscosas con respecto a la biodisponibilidad y utilización del nitrógeno dietético.

Hay dos razones para esto. La primera es un efecto a largo plazo ya conocido de la goma guar, consistente en redistribuir la cinética de la urea dentro del organismo desviando parte de la excreción del nitrógeno de la vía urinaria a la fecal. Esto genera cierta tendencia a subestimar la digestibilidad de la proteína y sobrestimar el valor biológico de la proteína de la dieta.

Algunas de las conclusiones extraídas después de estudios del balance de nitrógeno realizados con fuentes de proteína no purificadas, que son ricas en fibras solubles, ahora deberían reconsiderarse (por ejemplo, lupinas¹⁵). Por lo tanto, el efecto real de la goma guar sobre la disponibilidad del nitrógeno dietético o su utilización no puede inferirse de los estudios clásicos de largo plazo.

En segundo lugar, en los experimentos de largo plazo, el ya bien conocido efecto de las gomas viscosas sobre la cinética de la glucosa y la insulina posprandiales con seguridad afecta al metabolismo de las proteínas y aminoácidos, y no es posible distinguir entre el efecto (directo) del guar sobre la biodisponibilidad de los nutrientes y su efecto (indirecto) sobre la utilización de aminoácidos, mediado para ello por la glucosa posprandial.

Por lo tanto, el estudio permite obtener la clara conclusión de que el incremento de la viscosidad de una comida proteica líquida con goma guar no afecta la biodisponibilidad de los aminoácidos dietéticos.

Otro resultado de este estudio es que revela un efecto transitorio de la goma guar sobre la secreción endógena de urea. Dado que la producción de urea originada a partir de los aminoácidos dietéticos no estaba afectada por el guar, es improbable una modificación de la producción total de urea.

Además, ha sido publicado que los polisacáridos viscosos incrementan el contenido intestinal de agua. Por ejemplo, la salida de agua en los ileostomas se duplica, según lo publicado, luego de la adición de 5 g de goma guar a la comida.⁸

Finalmente, pudo comprobarse recientemente que una alta viscosidad en el estómago es rápidamente neutralizada por la activación de la secreción gástrica.¹¹ Por las razones enumeradas, hemos llegado a la siguiente línea de razonamiento. Así, propusimos que existe estimulación de la secreción de fluidos en la parte superior del tracto gastrointestinal (y quizá también en las partes inferiores), como resultado de la viscosidad del contenido gástrico que puede rápidamente:

1) contrarrestar la demora inicial en el vaciado gástrico;

2) reducir la viscosidad en la luz intestinal permitiendo, por lo tanto, la digestión normal y una tasa de absorción normal de las proteínas de la dieta;

3) inducir un incremento transitorio y de corto plazo de la eliminación de urea endógena, que es desplazado desde el organismo hacia la luz intestinal.

Parecería que la goma guar no afecta la biodisponibilidad de los aminoácidos, y el mecanismo subyacente podría favorecer la excreción extrarrenal de nitrógeno, a expensas de la vía renal, cuando se adicionan gomas viscosas a la dieta.¹⁹ Esto podría tener importantes consecuencias para el manejo nutricional de la enfermedad renal.

Recepción: 4/7/2003 - Aprobación: 29/8/2003

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

Bibliografía

- Anderson, B.W., Kneip, J.M., Levine, A.S. & Levitt, M.D. (1989) Influence of infusate viscosity on intestinal absorption in the rat. An explanation of previous discrepant results. *Gastroenterology* 97, 938-943.
- Bianchi, M. & Capurso, L. (2002) Effects of guar gum, ispaghula and microcrystalline cellulose on abdominal symptoms, gastric emptying, oro-caecal transit time and gas production in healthy volunteers. *Dig Liver Dis.* 34 Suppl 2, S129-133.
- Blackburn, N.A., Redfern, J.S., Jarjis, H., Holgate, A.M., Hanning, I., Scarpello, J.H., Johnson, I.T. & Read, N.W. (1984) The mechanism of action of guar gum in improving glucose tolerance in man. *Clin. Sci.* 66, 329-336.

4. Dangin, M., Boirie, Y., Garcia-Rodenas, C., Gachon, P., Fauquant, J., Callier, P., Ballevre, O. & Beaufrère, B. (2001) The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention. *Am. J. Physiol.* 280, E340-348.

5. Edwards, C.A., Blackburn, N.A., Craigen, L., Davison, P., Tomlin, J., Sugden, K., Johnson, I.T. & Read, N.W. (1987) Viscosity of food gums determined in vitro related to their hypoglycemic actions. *Am. J. Clin. Nutr.* 46, 72-77.

6. Edwards, C.A., Johnson, I.T. & Read, N.W. (1988) Do viscous polysaccharides slow absorption by inhibiting diffusion or convection? *Eur. J. Clin. Nutr.* 42, 307-312.

7. Gulliford, M.C., Bicknell, E.J. & Scarpello, J.H. (1988) Effect of guar on amino acid absorption and the blood glucose, insulin, C-peptide and glucagon responses to jejunal amino acid and glucose perfusion in man. *Eur. J. Clin. Nutr.* 42, 871-876.

8. Higham, S.E. & Read, N.W. (1992) The effect of ingestion of guar gum on ileostomy effluent. *Br. J. Nutr.* 67, 115-122.

9. Jenkins, D.J., Wolever, T.M., Leeds, A.R., Gassull, M.A., Haisman, P., Dilawari, J., Goff, D.V., Metz, G.L. & Alberti, K.G. (1978) Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity. *Br. Med. J.* 1, 1392-1394.

10. Leclere, C.J., Champ, M., Boillot, J., Guille, G., Lecannu, G., Molis, C., Bornet, F., Krempf, M., Delort-Laval, J. & Galmiche, J.P. (1994) Role of viscous guar gums in lowering the glycemic response after a solid meal. *Am. J. Clin. Nutr.* 59, 914-921.

11. Marciani, L., Gowland, P.A., Spiller, R.C., Manoj, P., Moore, R.J., Young, P., Al-Sahab, S., Bush, D., Wright, J. & Fillery-Travis, A.J. (2000) Gastric response to increased meal viscosity assessed by echo-planar magnetic resonance imaging in humans. *J. Nutr.* 130, 122-127.

12. Mariotti, F., Huneau, J.F., Mahé, S. & Tomé, D. (2000) Protein metabolism and the gut. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 3, 45-50.

13. Mariotti, F., Pueyo, M.E., Tome, D., Benamouzig, R. & Mahe, S. (2001a) Guar gum does not impair the absorption and utilization of dietary nitrogen but affects early endogenous urea kinetics in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 74, 487-493.

14. Mariotti, F., Pueyo, M.E., Tomé, D., Bérot, S., Benamouzig, R. & Mahé, S. (2001b) The influence of the albumin fraction on the bioavailability and postprandial utilization of pea protein given selectively to humans. *J. Nutr.* 131, 1706-1713.

15. Mariotti, F., Pueyo, M.E., Tomé, D. & Mahé, S. (2002) The bioavailability and postprandial utilisation of sweet lupin (*Lupinus albus*)-flour protein is similar to that of purified soybean protein in human subjects: a study using intrinsically 15N-labelled proteins. *Br. J. Nutr.* 87, 315-323.

16. Russell, J. & Bass, P. (1984) Method for the quantitation of gastric emptying time of gel test meals. *Am. J. Clin. Nutr.* 40, 647-653.

17. Torsdottir, I., Alpsten, M., Andersson, H. & Einarsson, S. (1989) Dietary guar gum effects on postprandial blood glucose, insulin and hydroxyproline in humans. *J. Nutr.* 119, 1925-1931.

18. van Nieuwenhoven, M.A., Kovacs, E.M., Brummer, R.J., Westerterp-Plantenga, M.S. & Brouns, F. (2001) The effect of different dosages of guar gum on gastric emptying and small intestinal transit of a consumed semisolid meal. *J. Am. Coll. Nutr.* 20, 87-91.

19. Younes, H., Alphonse, J.C., Behr, S.R., Demigné, C. & Rémésy, C. (1999) Role of fermentable carbohydrate supplements with a low-protein diet in the course of chronic renal failure: experimental bases. *Am. J. Kidney Dis.* 33, 633-646.



Más información en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía,
full text y patrocinio.

Deseo recibir Salud(i)Ciencia

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

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

Firma del Titular

Aclaración de Firma

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

Lesões intraepiteliais cervicais durante a gestação

Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, Brasil



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.sicisalud.com



Eddie Fernando Candido Murta, Columnista Experto de SIIC
Professor Titular, Mestre e Doutor em Ginecologia e Obstetrícia,
Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, Brasil

Abstract

The purpose of this retrospective study was to determine the regression rate and management of low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) and high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) in pregnancy. In the first study, the age, parity and sexarch ranged from 16 to 39 years, 0 to 10 deliveries, and 13 to 29 years, respectively. Thirty seven women (63.8%) referred tobacco use. Of the total of 58 pregnant women with cytological or biopsy diagnose of HSIL, 53 had the diagnosis of HSIL made on cervical biopsy directed by colposcopy performed during the pregnancy; 44 (83%) of them were submitted to conservative management. HSIL was diagnosed by cervical biopsy in postpartum evaluation in 76% pregnant women with vaginal delivery and 78.6% women submitted to cesarean section. In the second study, the age, parity and sexarch of patients ranged from 12 to 32 years, 0 to 5 deliveries, and 9 to 32 years, respectively. 39 in 55 (70.9%) and 12 in 19 (63.1%) pregnant women had normal cytology after vaginal delivery and cesarean section, respectively. In postpartum, eight patients (10.8%) persisted with LSIL and 10 (13.5%) presented HSIL. A conservative management in pregnancy is proposed with colposcopic evaluation during gestation and postpartum.

Resumo

A proposta desse estudo retrospectivo foi determinar a taxa de regressão de lesões epiteliais de baixo grau (LSIL) e lesões epiteliais de alto grau (HSIL), e seu manejo na gestação. No primeiro estudo, a idade, paridade e sexarca foram de 16 a 39 anos, 0 a 10 partos, e 13 a 29 anos, respectivamente. 37 (63,8%) referiram tabagismo. Do total de 58 gestantes com diagnóstico citológico ou histológico de HSIL, 53 tinham esse diagnóstico feito por biópsia cervical dirigida por colposcopia realizada durante a gestação; 44 (83%) foram submetidas a conduta conservadora. HSIL foi diagnosticado por biópsia cervical na avaliação pós-parto em 76% das gestantes submetidas a parto vaginal e 78,6% das gestantes submetidas a cesariana. No segundo estudo, a idade, paridade, e sexarca das pacientes foram de 12 a 32 anos, 0 a 5 partos, e 9 a 32 anos, respectivamente. 39 em 55 (70,9%) e 12 em 19 (63,1%) gestantes tinham citologia normal após parto vaginal e cesariana, respectivamente. No pós-parto, 8 pacientes (10,8%) persistiram com LSIL e 10 (13,5%) apresentaram HSIL. Uma conduta conservadora é proposta com avaliação colposcópica durante a gestação e pós-parto.

Nos últimos anos, tem-se observado um aumento na incidência de neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) na população feminina em geral.¹⁻³ Aparentemente, o aumento da frequência tem ocorrido durante a gestação, principalmente das lesões intraepiteliais cervicais de baixo grau (LSIL).^{4,7} Uma incidência de 0,93 a 5% de NIC em gestação tem sido descrita.^{4,8,9} A taxa de progressão de NIC para carcinoma invasivo durante a gestação é baixa, e não há dados mostrando que essa progressão é mais rápida em gestantes que em não gestantes.⁴ Além disso, a gestação não parece ser fator de risco para o desenvolvimento de NIC, porque sua incidência é similar em mulheres não grávidas.⁷⁻⁹ A taxa de regressão das lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) para o normal é em torno de 124,5 a 53,5%.¹⁰

Diferentes tratamentos têm sido propostos para LSIL e HSIL, incluindo alça diatérmica (LEEP), conização e seguimento com biópsias dirigidas pela colposcopia.¹⁰⁻¹⁴ A última conduta tem sido mais aceita, devido aos riscos de complicações maternas e fetais da conização.⁵

Nosso objetivo é analisar o manejo clínico de LSIL e HSIL durante a gestação.

Pacientes e métodos

Foram realizados dois estudos. O primeiro, um estudo retrospectivo de 1979 a 1998, onde 511 casos de HSIL foram diagnosticados. Nenhuma paciente foi tratada durante a gestação. Sete pacientes com suspeita citológica e histológica para invasão foram excluídas dessa análise. Foi feito um grupo-controle aleatório de mulheres não grávidas com HSIL diagnosticado por citologia e/ou biópsia.

Outro estudo retrospectivo foi conduzido de 1993 a 2000, e 946 casos de LSIL foram diagnosticados, com 148 (15,6%) durante o período gravídico-puerperal. 75 gestantes foram excluídas (parto ou pós-parto em outro serviço). No mesmo período, a frequência de citologias oncológicas anormais (LSIL e HSIL) em nosso serviço foi de 2,6% (1 732 em 65 739), das quais 3,3% (253 em 7 581) foram em gestantes.

Foi considerado período gravídico-puerperal até 12 meses pós-parto. Outras informações obtidas de registros médicos incluíram idade, idade gestacional ao diagnóstico, paridade, sexarca, número de parceiros antes da gestação, tabagismo, achados citológicos e colposcópicos, via de parto, seguimento pós-parto, e tipo de tratamento. Achados citológicos foram classificados de acordo com o sistema de Bethesda.¹⁵ Nós utilizamos a nomenclatura citada por Staffl e Wilbanks.¹⁶

Resultados

No primeiro estudo, 58 gestantes com diagnóstico citológico ou histológico de HSIL foram analisadas. A idade média foi de 27,9 ± 5,2 anos (variação de 16 a 39 anos). O diagnóstico de HSIL foi feito no primeiro trimestre em 12 (20,7%) mulheres, no segundo trimestre em 30 (51,7%) e no terceiro trimestre em 16 (27,6%) mulheres. A paridade média foi 2,8 ± 2 partos (variação de 0 a 10). A idade da primeira relação foi de 16 ± 3,3 (13 a 29) anos. 32 (55,1%) tiveram mais que um parceiro antes da gravidez. 37 (63,8%) referiram tabagismo.

Das 58 gestantes com diagnóstico de HSIL, 53 (91,4%) tinham o diagnóstico de HSIL feito por biópsia dirigida por colposcopia durante a gestação, 4 (6,9%) foram submetidas a biópsia após o parto e 1 (1,7%) tinha carcinoma invasivo em biópsia cervical realizada durante a gestação. Das 53 pacientes com diagnóstico de HSIL feito por biópsia durante a gestação, 44 (83%) foram submetidas a tratamento conservador com avaliação citológica e

Participaron en la investigación: Rosekeila Nomelini Simões, Professor Substituto; Sheila Jorge Adad, Professor Adjunto, Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro; Carlos Geraldo Viana Murta, Professor Colaborador da Disciplina de Obstetrícia da EMESCAM-Vitória-ES

Tabela 1. Distribuição de 44 gestantes com HSIL submetidas a biópsia cervical de acordo com a citologia e histologia antes e após o parto. (Murta et al. Tumori 2002; 88: 246-50).

Diagnóstico	Avaliação anteparto		Avaliação pós-parto			
	Cit	Hist	Vaginal		Cesariana	
			Cit	Hist	Cit	Hist
Normal	-	-	2	1	3	-
Ascus**	-	-	1	-	1	-
LSIL	1	-	3	4	-	-
HSIL	43	44	24	23*	10	11
Total	44	44	30	28	14	11

* p não significante, comparado à cesariana.

**Células escamosas atípicas de dignificado indeterminado.

colposcópica pós-parto.

A tabela 1 mostra a distribuição de 44 gestantes submetidas a biópsia cervical de acordo com a citologia e histologia durante a gestação e pós-parto. O diagnóstico de HSIL por biópsia cervical na avaliação pós-parto em 30 gestantes submetidas a parto normal foi 76.7%, e de 14 mulheres submetidas a cesariana foi 78.6%.

NICIII foi diagnosticado histologicamente em 36 (81.2%) de 44 biópsias pré-natais.

Em biópsia pós-parto, NICIII foi diagnosticado em 23 (76.7%) de 30 partos normais e 9 (64.3%) de 14 cesarianas. As outras 9 (17%) não tiveram seguimento após o parto; todas tinham HSIL em citologia e biópsia durante a gestação, mas decidiram tratar em outro serviço.

Grupo-controle: 68 não gestantes com diagnóstico citológico ou histológico de HSIL. Média de idade: 30.6 ± 7.8 (variação de 17 a 54 anos); paridade média: 2.6 ± 1.9 (variação de 0 a 9); sexarca: 16.8 ± 4.2 (13 a 44 anos); 39 (57.3%) tiveram mais que um parceiro; 42 (61.8%) eram tabagistas.

No segundo estudo, 74 gestantes com achados citológicos de LSIL foram analisadas. O achado citológico foi registrado durante o primeiro trimestre em 13 (17.6%) mulheres, durante o segundo trimestre em 33 (44.6%) mulheres, e durante o terceiro trimestre em 28 (37.8%) mulheres. A idade, paridade e sexarca das pacientes foram de 12 a 32 anos (21.2 ± 4.9), 0 a 5 partos (0.89 ± 1.14), e 9 a 32 anos (16.1 ± 3.5), respectivamente.

Do total de 74 gestantes com diagnóstico citológico de LSIL, 51 (68.9%) tiveram citologia normal no pós-parto, dessas, 39 após parto normal e 12 após cesariana, respectivamente. No pós-parto, 8 pacientes (10.8%) persistiram com LSIL e 10 (13.5%) apresentaram HSIL (tabela 2).

Discussão

A frequência de citologia oncológica alterada em nosso serviço (LSIL e HSIL) é similar em relação aos outros autores. Durante a gestação, é mais frequente a LSIL. Dados epidemiológicos como idade média, paridade, sexarca e tabagismo foram similares àqueles mostrados por outros autores, e os fatores epidemiológicos são os mesmos em gestantes e não gestantes.³ A avaliação colposcópica durante a gestação pode ser realizada sem grandes dificuldades em qualquer idade gestacional. É geralmente satisfatória devido a transposição periférica da zona de transição.^{17,18} Carcinoma cervical e NIC nas gestantes têm a mesma frequência que em não gestantes. Durante a gravidez, aproximadamente 14% de todas as anormalidades cervicais foram classificadas em HSIL. A gestação não é um fator de risco para o desenvolvimento de NIC e a taxa de progressão de NIC durante a gestação é baixa. De acordo com os resultados de nosso estudo, há uma taxa consideravelmente alta (83%) de regressão de NIC após o parto, que não foi relacionada com a via de parto. Em poucos casos, nós utilizamos a biópsia em avaliação pré-natal, portanto, esta pode ser excluída como fator de regressão.

Hipóteses como mudanças no status imune materno após a gestação pode ter papel na regressão espontânea do NIC.⁵ O resultado desse estudo mostrou que 10 (13.5%) casos em avaliação citológica pós-parto apresentaram HSIL na avaliação citológica pós-parto. Apesar desses resultados, não há evidência de que LSIL progride mais rapidamente durante a gravidez. Em nenhum caso o diagnóstico de carcinoma invasivo foi feito. Vigilância colposcópica e citológica de lesões cervicais durante a gravidez parecem ser seguras. Complicações sérias, como hemo-

Tabela 2. Distribuição de 74 gestantes de acordo com a citologia antes e após o parto.

Citologia	Avaliação pré-natal		Avaliação pós-parto			
	n	%	Vaginal		Cesariana	
			n	%	n	%
Sem NIC	-	-	39*	70.9	12	63.1
Ascus**	-	-	4	7.3	1	5.3
NIC I	74	100	7	12.7	1	5.3
NIC II	-	-	3	5.5	2	10.5
NIC III	-	-	3	5.5	2	10.5
Total	74	100	55	100	19	100

* p não significante, comparado à cesariana.

**Células escamosas atípicas de significado indeterminado.

rragia, trabalho de parto pré-termo e outras em LEEP ou conização podem ocorrer. Dados da literatura têm demonstrado que biópsia cervical durante a gestação não teve maiores complicações.

Nossos dados suportam que a via de parto não influenciou o prognóstico daquelas pacientes com diagnóstico de LSIL e HSIL que tinham avaliação citológica e colposcópica durante a gestação e após o parto. Nenhuma doença invasiva foi encontrada em nossas pacientes após tratamento durante o seguimento.

Tem sido postulado que a regressão espontânea de HSIL ocorre devido ao trauma do parto ou mudanças do sistema imune materno após a gestação. Nossos resultados mostram que 24% e 21.4% das pacientes não apresentaram HSIL na avaliação pós-parto com parto vaginal e cesariana, respectivamente.

Nós concluímos que a HSIL durante a gravidez parecem ter os mesmos fatores epidemiológicos que em não gestantes. A via de parto não influenciou a taxa de regressão. Uma conduta conservadora é proposta com avaliação colposcópica e biópsia durante a gestação e pós-parto.

Recepción: 26/3/2004 - Aprobación: 8/6/2004

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

Bibliografía

- David M., Jorde A. Conization and Pregnancy – an analysis of various therapeutic measures for the prevention of premature labor. *Zentralbl Gynaecol* 1991; 113: 304-12.
- Feldman L., Kent D.L., Pennington R.L. Intraepithelial neoplasia of the uterine cervix in the teenager. *Cancer* 1978; 41: 1405-8.
- Parkin D.M., Nguyen X.D., Day N.E. The impact of screening on the incidence of cervical cancer in England and Wales. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 150-7.
- Palle C., Bangsbo S., Anderson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 306-10.
- Coppola A., Sorosky J., Gasper R. et al. The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 162.
- Cronjé H.S., van Rensburg E., Niemand I. et al. Screening for cervical neoplasia during pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 68: 1-23.
- Hanning E.V. Cervical cancer in pregnancy. *Clin Obst Gynecol* 1990; 33: 837-45.
- Campion M.J., Sedlacek T. Colposcopy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993; 20: 153-63.
- Kashimura M., Marsura Y., Shinohara M. et al. Comparative study of cytology and punch biopsy in cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. A preliminary report *Acta Cyto* 1991; 35: 100-4.
- Daskal J.L., Pitkin P.M. Cone biopsy of the cervix during pregnancy. *Obstet Gynecol. Clin. North. Am.* 20: 153-163, 1993.
- Kristensen L., Langhoff-Roofs J., Kristensen F.B. Increased risk of preterm birth in women with cervical conization. *Obstet. Gynaecol.* 87: 322-325, 1980.
- O'Leary J.A., Munnell E.W., Moore J.G. The changing prognosis of cervical carcinoma during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 28: 460, 1996.
- Robinson R.R., Webb S., Tirpack J. et al. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision. *Gynecol. Oncol.* 64: 153-155, 1997.
- Van Rooijen M., Persson E. Pregnancy outcome after laser vaporization of the cervix. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 78: 346-248, 1999.



Más información en www.siicalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía completa, full text.

Hemostasia y angiogénesis en cáncer: posible nuevo papel de la interleuquina 6

University Hospital Antwerp, Amberes, Bélgica



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplió se publica en www.siicsalud.com



Roberto Salgado, Columnista Experto de SIIC
MD, Department of Pathology, University Hospital Antwerp,
Amberes, Bélgica

Abstract

Thromboembolic complications are often associated with high morbidity and mortality in patients with cancer. Considerable evidence exists that intra-tumoural activation of coagulation provides growth-promoting properties to the neoplasm. Fibrinolysis is an active part of stromal remodelling. Fibrin is degraded by tumour-derived plasmin in fragments, of which D-dimers recently spurred most interest. We analysed in 96 patients with breast cancer the levels of circulating D-dimers. D-dimer levels were positively correlated with tumour load, number of metastatic sites, progression kinetics and the cytokines related to angiogenesis: serum VEGF, calculated VEGF load in platelets and serum interleukin-6 (IL-6). In a further study we measured the circulating angiogenic factors VEGF-A, IL-6 and the fibrin D-dimer fragment in the draining veins of tumours in 21 cancer patients. Our data suggest that IL-6, but not serum VEGF is tumour-derived. In the megakaryoblastic cell line MEG-01, the expression of VEGF-A was regulated by IL-6. Thus, the higher platelet VEGF-A load resulting in higher serum VEGF levels in cancer patients may partly result from an IL-6 mediated upregulation of the expression of VEGF-A in the precursor of the platelet, i.e. the megakaryocyte. We further confirmed that platelets adhere and aggregate on tumour endothelium. We propose that IL-6 indirectly promotes tumour angiogenesis through its upregulation of the VEGF-A load in platelets. In addition, the correlations found between peripheral venous IL-6 and peripheral venous fibrinogen and D-dimers levels, and the high D-dimer levels found in the draining vein of the tumours suggest an important contribution for IL-6 in extravascular fibrinogen metabolism. Our results suggest a pivotal role for IL-6 in the intrinsic link between haemostasis and angiogenesis.

I. Perspectivas en hemostasia y cáncer. Las complicaciones tromboembólicas a menudo se asocian con elevada morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer.^{1,2} Si bien las complicaciones sistémicas de la activación de la hemostasia influyen desfavorablemente en la evolución clínica de los enfermos con cáncer, existen indicios de que la activación intratumoral de la coagulación se asocia con propiedades que promueven el crecimiento del tumor, incluso invasión y metástasis.^{3,4}

El aumento de la permeabilidad vascular en neoplasias facilita la extravasación de los factores circulantes de la coagulación y de otras proteínas como fibrinógeno.⁵

En condiciones normales, el fibrinógeno se encuentra en pequeñas cantidades en la matriz extracelular. En sujetos con cáncer se detectan niveles elevados de fibrinógeno en la circulación. Los vasos tumorales tienen mayor cinética de extravasación de fibrinógeno debido al aumento de la permeabilidad vascular tumoral que se encuentra en pacientes con cáncer. El fibrinógeno extravasado se convierte rápidamente en fibrina en el microambiente procoagulante del estroma tumoral. La matriz de fibrina se considera de especial importancia en la angiogénesis y, por lo tanto, en el crecimiento tumoral.⁶

La interacción entre los componentes de la hemostasia, fibrinólisis y crecimiento tumoral está ejemplificada en la vía del

Resumen

Las complicaciones tromboembólicas a menudo se asocian con mayor mortalidad y morbilidad en pacientes con cáncer. Existen indicios de que la activación intratumoral de la coagulación tiene propiedades que promueven el crecimiento de la neoplasia. La fibrinólisis es una parte importante del remodelamiento del estroma. La fibrina es degradada por la plasmina derivada del tumor en fragmentos, entre los cuales los D-dímeros motivan el mayor interés. Estudiamos en 96 pacientes con cáncer de mama los niveles circulantes de D-dímeros. Su concentración se correlacionó en forma positiva con la carga tumoral, el número de sitios metastásicos, la cinética de progresión y las citoquinas liberadas durante la angiogénesis: VEGF sérico, carga calculada de VEGF en plaquetas y concentración sérica de interleuquina (IL) 6. En un estudio posterior medimos los factores angiogénicos circulantes, VEGF-A, IL-6 y el fragmento D-dímero de fibrina en el drenaje venoso de tumores en 21 pacientes con cáncer. Nuestros resultados sugieren que la IL-6, pero no el VEGF, deriva del tumor. En la línea celular megacarioblástica MEG-01, la expresión de VEGF-A estuvo regulada por la IL-6. Por ende, la mayor carga plaquetaria de VEGF-A que se asocia con mayor concentración sérica de VEGF en pacientes con cáncer puede ser en parte consecuencia de la mayor expresión inducida por IL-6 en los precursores plaquetarios, como megacariocitos. Posteriormente confirmamos que las plaquetas se agregan y se adhieren al endotelio tumoral. Proponemos que la IL-6 promueve en forma indirecta la angiogénesis del tumor a través de la estimulación de la producción de VEGF-A en plaquetas. Además, la correlación encontrada entre la IL-6, fibrinógeno y D-dímeros en sangre venosa periférica y la concentración elevada de D-dímero en venas de drenaje tumoral sugiere una importante contribución de la IL-6 en el metabolismo extravascular del fibrinógeno. Nuestras observaciones sugieren un papel crucial de la IL-6 en la conexión intrínseca entre hemostasia y angiogénesis.

plasminógeno-plasmina. La activación de la uroquinasa-plasminógeno y del plasminógeno tisular está involucrada en los procesos celulares que se asocian con desarrollo embrionario, cicatrización de heridas y crecimiento tumoral. La falta de crecimiento de tumores en ratones deficientes en PAI-1 muestra la necesidad de un delicado equilibrio entre la proteólisis de la matriz extracelular y la inhibición de la proteólisis para el crecimiento de tumores.⁷ Los pacientes con cáncer de mama expresan niveles altos de estas serinproteasas. Los niveles elevados intratumorales de componentes del sistema de la uroquinasa confieren un pronóstico más desfavorable en individuos con cáncer.⁸ La concentración intratumoral de uroquinasa-activador de plasminógeno se eleva y predice un pronóstico desfavorable en enfermos con cáncer de colon.⁹ Estas observaciones sugieren que los productos de degradación de fibrina (y fibrinógeno, PDF) más allá de reflejar la fibrinólisis intratumoral, son importantes al inducir el crecimiento tumoral. Ellos modulan el sistema inmunológico y están involucrados en la regulación del sistema plasmina-plasminógeno.^{10,11} Se han descrito propiedades angiogénicas de los PDF que también aumentan la síntesis de IL-6 en monocitos.^{12,13} La fibrinólisis es parte activa del remodelamiento del estroma.¹⁴ La fibrina es degradada por la plasmina derivada de tumores en varios fragmentos, entre los cuales los D-dímeros presentan mayor interés y complejidad.

En pacientes con cáncer de pulmón, los niveles altos de productos de la fibrinólisis, D-dímeros, anticipan menor supervivencia.¹⁵ En pacientes con cáncer de mama, la concentración eleva-

Participaron en la investigación: Peter Vermeulen, MD, PhD, Department of Pathology; Luc Y. Dirix, MD, PhD, Oncology Center, AZ St. Augustinus Hospital

da de D-dímeros predice compromiso ganglionar e invasión linfocelular y se correlaciona con el estadio clínico.¹⁶ En sujetos con cáncer colorrectal, los niveles aumentados de D-dímeros se asocian con el tamaño del tumor, con metástasis ganglionares y hepáticas, con invasión linfática y con diseminación peritoneal. La correlación entre los D-dímeros y el estadio del cáncer de colon sugiere una relación con la carga tumoral.¹⁷ El ambiente procoagulante antes mencionado no sólo se restringe al dominio extravascular de los tumores. Las células endoteliales también muestran un fenotipo procoagulante caracterizado, por ejemplo, por mayor expresión de factor tisular que puede incrementar la adherencia y la agregación de plaquetas.¹⁸ Se ha visto que las plaquetas se adhieren y agregan en el ambiente procoagulante tumoral. Es llamativo que en ratones trombocitopénicos se observan tumores de menor tamaño. Esta observación sugiere una contribución de las plaquetas al crecimiento tumoral.

Sin embargo, aún no se tiene una prueba definitiva de que las plaquetas tengan un papel sustancial como promotoras del crecimiento tumoral. Existen pruebas en relación con la contribución de las plaquetas en la aparición de metástasis. Las células tumorales pueden promover agregación de plaquetas. Esta capacidad agregante de plaquetas de las células de tumor se correlaciona con su potencial metastásico. La adherencia de plaquetas a células tumorales circulantes las protege de la actividad lítica de las células asesinas naturales; la trombocitosis se asocia con pronóstico más desfavorable en pacientes con cáncer colorrectal y de pulmón.

Estas observaciones sugieren que las plaquetas no son un simple espectador en la carcinogénesis.^{19,20}

Otros investigadores y nosotros hemos acumulado pruebas acerca del papel de las plaquetas como principales transportadores del VEGF. Las plaquetas de los pacientes con cáncer tienen, en comparación con las de controles sanos, un contenido más alto de VEGF.²¹ El significado biológico de esta mayor carga de VEGF en sujetos con tumores no está claro aún. Pinedo y col. postularon un papel de las plaquetas en la inducción de angiogénesis a través de la liberación local de moléculas proangiogénicas (VEGF, bFGF, PDGF). Aunque las plaquetas tienen proteínas antiangiogénicas (TSP-1, PF-4) se ha demostrado un efecto neto a favor de la angiogénesis.^{22,23}

II. Aspectos más importantes y perspectivas futuras de «Los niveles plasmáticos de D-dímeros se correlacionan con el volumen del tumor, el índice de progresión y la supervivencia en enfermos con cáncer de mama metastásico» (Dirix y colaboradores, Br. J. Cancer, 2002). En este estudio hemos investigado la relación entre los marcadores del metabolismo de la fibrina (D-dímeros), las variables clínicas y patológicas estándar y los niveles séricos de citoquinas angiogénicas (IL-6 y VEGF) en tres poblaciones: el grupo A (n: 30) estuvo integrado por 30 voluntarias sanas; el grupo B (n: 23) abarcó pacientes consecutivos con cáncer de mama operable, y el grupo C (n: 84) incluyó enfermas con cáncer de mama no tratado o progresivo metastásico. Los D-dímeros plasmáticos, fibrinógeno, IL-6, VEGF y el contenido calculado de VEGF en plaquetas están claramente elevados en pacientes con cáncer de mama. Los D-dímeros estuvieron incrementados en casi un 89% de las pacientes con enfermedad metastásica progresiva. El nivel de D-dímeros se correlacionó en forma positiva con la carga tumoral ($p < 0.0001$), con el número de sitios metastásicos ($p = 0.002$), con la cinética de progresión ($p < 0.0001$) y con las citoquinas relacionadas con la angiogénesis: VEGF sérico ($p = 0.0016$, correlación Spearman = 0.285); carga de VEGF calculada en plaquetas ($p < 0.0001$; correlación Spearman = 0.37) y nivel sérico de IL-6 ($p < 0.0001$, correlación Spearman = 0.59). De manera similar, los niveles de D-dímeros se correlacionaron positivamente con mayor concentración de fibrinógeno ($p < 0.0001$, correlación Spearman = 0.38). La asociación entre marcadores de la degradación de fibrina en pacientes con cáncer de mama progresivo sugiere que el nivel de D-dímeros es un indicador clínicamente importante de progresión y apunta hacia una relación entre la hemostasia y la evolución del tumor. Estas observaciones sugieren la participación de la IL-6 por su influencia sobre la angiogénesis y la hemostasia.²⁴

En un estudio posterior²⁵ medimos los factores angiogénicos circulantes (VEGF-A, IL-6 y el fragmento D-dímero de la fibrina) en vena mesentérica, vena uterina y en muestras periféricas

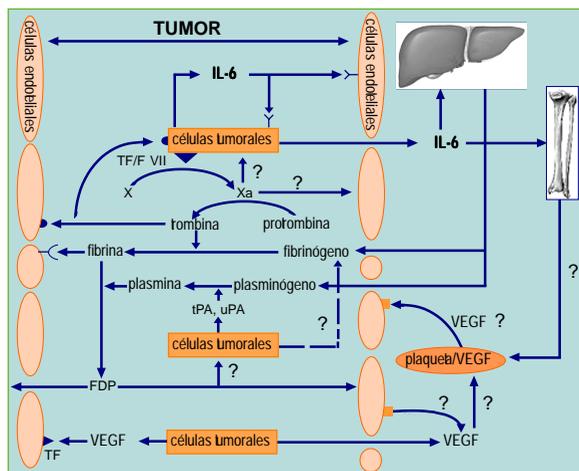


Figura 1. Visión general de las interacciones hipotéticas entre hemostasia y angiogénesis en el crecimiento tumoral. Debe hacerse hincapié en que las células del estroma (fibroblastos, células de músculo liso, macrófagos) también contribuyen con la activación de la coagulación y la angiogénesis. Estas células no se ilustran por motivos de espacio. La interleuquina (IL) 6 producida por el tumor se asocia con elevación de los niveles circulantes de fibrinógeno al inducir su expresión y secreción en células hepáticas. Debido a que el VEGF-A aumenta la permeabilidad vascular en los vasos del tumor hay extravasación de proteínas circulantes (ejemplo, factores de la coagulación, vitronectina y fibrinógeno). El fibrinógeno-fibrina se metaboliza y se producen productos de degradación de la fibrina (fibrinógeno) que pueden influir en el crecimiento del tumor a través de un efecto directo o indirecto sobre las células endoteliales o tumorales. Hay adherencia, agregación y posiblemente extravasación de plaquetas y estas células liberan su contenido de VEGF-A sobre el endotelio y las células tumorales. El VEGF-A puede originarse por endocitosis de VEGF-A producido por las células tumorales o puede derivar de la mayor expresión del factor inducida por IL-6 en los precursores plaquetarios: megacariocitos. El VEGF-A proveniente de plaquetas y de células tumorales puede contribuir, por ejemplo, a aumentar la expresión del factor tisular, con la activación de la coagulación y celular (endotelial) por factores de coagulación (por ejemplo, factor X o trombina). El VEGF en la circulación que deriva del tumor o que es liberado por plaquetas puede ser depurado por estas células o por receptores solubles para VEGF-A liberados por células endoteliales. La interacción recíproca entre la modulación mediada por IL-6 en la hemostasia y angiogénesis en tumores primarios podría generar un ambiente propicio para la migración, proliferación y pasaje intravascular de células tumorales en áreas con densidad vascular relativamente alta.

arteriales y venosas en 21 pacientes aleatoriamente seleccionados con cáncer colorrectal operable y carcinoma cervical u ovárico para dilucidar el origen de estos factores angiogénicos que generalmente se encuentran elevados en enfermos con neoplasias. Además, se efectuó inmunohistoquímica para VEGF-A e IL-6 en tumores colorrectales de estos individuos. El VEGF-A de suero y plasma no estuvo significativamente elevado en las venas que drenan tumores a pesar de la expresión celular tumoral de VEGF-A.

Por ende, el VEGF sérico no deriva en su totalidad de las células tumorales. Por el contrario, la IL-6 sérica estuvo considerablemente aumentada en las venas de drenaje tumoral en concordancia con la expresión de IL-6 en el citoplasma de las células tumorales. Se constató que en la línea celular megacarioblástica MEG-01 la expresión de VEGF-A estuvo regulada por la IL-6. Es por ello que el mayor contenido de VEGF-A en plaquetas –que se asocia con mayor nivel sérico de VEGF en pacientes con cáncer– puede obedecer en parte a la estimulación de la expresión de VEGF-A mediada por IL-6 en el precursor plaquetario megacariocito. Luego realizamos un análisis inmunohistoquímico de plaquetas y fibrina en tumores con la finalidad de brindar más pruebas de la hemostasia intratumoral. Mediante inmunohistoquímica confirmamos que las plaquetas se adhieren y agregan en el endotelio del tumor. Proponemos que la IL-6 promueve indirectamente la angiogénesis tumoral a través de la estimulación de la carga de VEGF-A en plaquetas. Además, las correlaciones encontradas entre la IL-6, fibrinógeno y niveles de D-dímeros en sangre venosa periférica y la concentración alta de D-dímeros en las venas que drenan el tumor, en concordancia con depósitos de fibrina encontrados en el estroma tumoral, sugieren un papel importante de la IL-6 en el metabolismo extravascular del fibrinógeno. Nuestros resultados sugieren la participación crucial de la IL-6 en la conexión intrínseca entre hemostasia y angiogénesis.

III. Angiogénesis y hemostasia en cáncer: las dos caras de una misma moneda. Tal como se mencionó, los componentes de la hemostasia (por ejemplo, factor tisular, trombospondulina, trombina) tienen importante participación más allá de la simple regulación de la hemostasia. Estos factores están involucrados en situaciones fisiológicas—cicatrización de heridas y ciclo menstrual—así como en condiciones fisiopatológicas como arteriosclerosis y cáncer. La regulación de la integridad tisular se considera que no sólo depende del aporte adecuado de factores nutricionales por los vasos sanguíneos recientemente formados sino también de la correspondiente remoción de productos de desecho. Las interacciones autocrinas y paracrinas entre los factores de crecimiento producidos por los vasos sanguíneos y otras células—fibroblastos—se suman a la funcionalidad de estos procesos.^{26,27}

Existe una llamativa redundancia funcional para los factores de crecimiento asociados con angiogénesis más allá de la simple inducción de proliferación, migración y diferenciación endotelial. El VEGF-A secretado por las células tumorales no sólo ha sido involucrado en la regulación inmunológica intratumoral sino también en la inducción de un activador principal del sistema extrínseco de la coagulación: el factor tisular. Este efecto está mediado por la unión del factor de transcripción EGR-1 al sitio promotor del factor tisular inducida por VEGF. Los niveles altos de factor tisular son, independientemente de sus propiedades coagulantes, mitogénicos para las células endoteliales. La menor expresión del factor tisular en células tumorales se asocia con menor expresión de VEGF-A y con mayor expresión de trombospondina-1, que se asocia con inhibición de la angiogénesis.^{28,29} Más aun, la producción de VEGF en fibroblastos luego de la unión del factor VIIa al factor tisular parece involucrar trombina y factor Xa.³⁰ Es interesante destacar que tanto el factor VIIa como la trombina son capaces de inducir la expresión de la proteína de la matriz extracelular Cyr61 y de factor de crecimiento del tejido conectivo.³¹

Estos ejemplos ilustran que la hemostasia y la angiogénesis son dos caras de una misma moneda, involucradas en forma simultánea en el remodelamiento tisular. Ambas están intrínsecamente conectadas e, *in vivo*, no pueden ocurrir en forma separada.

La activación de la hemostasia y de la angiogénesis está causada por la influencia recíproca de distintas células: tumorales, macrófagos mononucleares, plaquetas y células del estroma, como fibroblastos y células endoteliales, con la correspondiente activación en la superficie celular de factores de la coagulación. Proponemos un modelo celular de activación de la hemostasia y angiogénesis intratumoral en el contexto de la inducción del crecimiento tumoral (figura 1). Las propiedades que promueven el crecimiento asociadas con la activación de la hemostasia intratumoral surgen por la interacción de la hemostasia y la angiogénesis involucradas en 1) efectos asociados con células tumorales como proliferación, invasión y supervivencia; 2) efectos sobre el remodelamiento del estroma como la formación de una matriz provisoria de fibrina asociada con la migración y supervivencia celular; 3) mayor formación de vasos nuevos y 4) participación del VEGF derivado de plaquetas en la inducción de angiogénesis.

Se vio que la hipoxia es de importancia máxima en el contexto de los procesos de hemostasia y angiogénesis intrínsecamente conectados. Varias moléculas de hemostasia (PAI-1, uPA, tPA, TF) y angiogénesis (angiogenina, angiopoyetina-2, VEGF, VEGF-B) son estimuladas por la hipoxia.^{32,33} La hipoxia induce la expresión de VEGF, factor tisular (TF) e IL-6 en una variedad de células.

El VEGF induce la expresión de TF y viceversa. La IL-6 induce TF y VEGF y este último es en definitiva capaz de modular la expresión de IL-6. Por este motivo, la IL-6 representa un claro ejemplo de molécula de conexión entre la hemostasia y la angiogénesis en el crecimiento tumoral inducido por hipoxia.

IV. Papel de la IL-6 en la conexión de la angiogénesis y la hemostasia en cáncer: el concepto de regulación local y a distancia del crecimiento tumoral. Uno de los puntos más importantes de la investigación actual tiene que ver con la regulación endocrina de la angiogénesis tumoral.^{34,35} Esto puede generar un importante cambio en el concepto de que el crecimiento de los tumores no sólo está regulado en forma local sino también por moléculas generadas en sitios distantes. Un ejemplo de actividad endocrina de células tumorales es la observación de una mayor proliferación de células endoteliales en la córnea de pa-

cientes con tumores sólidos en comparación con la proliferación de endotelio en enfermos sin tumores sólidos.³⁶ Más aun, la expresión de estas moléculas tumorales con acción a distancia, que en definitiva pueden aumentar el crecimiento de los tumores o de las metástasis—como un mecanismo de retroalimentación positiva—no sólo es un hecho novedoso sino que también puede tener consecuencias significativas en la producción de agentes antitumorales y en la evaluación de la respuesta antitumoral en ensayos clínicos que estudian productos antiangiogénesis.

Nuestros resultados indican que los niveles circulantes de IL-6—pero no de VEGF-A— derivan del tumor. La observación no descarta la posibilidad de que la IL-6 y el VEGF no estén involucrados en la regulación intratumoral de la angiogénesis; más bien indica que la biodisponibilidad del VEGF y de la IL-6 producidos por los tumores en la matriz extracelular puede ser distinta. Los miembros de la familia del VEGF-A tienen afinidades diferentes por los proteoglicanos de heparán sulfato en la matriz extracelular y pueden ser menos susceptibles a ser liberados a la circulación. Esto no significa que no se libere VEGF en la circulación; sugiere que la mayor parte del VEGF circulante proviene de una fuente distinta.

Los resultados sugieren que el VEGF circulante deriva en parte de la mayor expresión de VEGF en precursores plaquetarios, megacariocitos, mediada por IL-6. Esto indica una relación intrínseca entre el tumor y la médula ósea. Un ejemplo ilustrativo de las interacciones entre el tumor primario y la médula ósea es la observación anecdótica de que en un paciente con carcinoma de células renales y mieloma múltiple, la progresión de este último declinó luego de la resección de la neoplasia renal.³⁷ Se sabe que el carcinoma de células renales produce y libera grandes cantidades de IL-6 en la circulación sistémica.³⁸ Debido a que la evolución del mieloma múltiple es dependiente de IL-6, el fenómeno podría indicar que la IL-6 circulante es biológicamente activa y capaz de modular la progresión de los tumores de la médula ósea.

Este hallazgo podría sugerir que la IL-6 derivada de la neoplasia es activa y capaz de modular la expresión de VEGF en megacariocitos. Las plaquetas de los enfermos con cáncer adquieren mayor contenido de VEGF durante la progresión del tumor.

Varios autores han demostrado que el VEGF contenido en plaquetas es activo biológicamente y capaz de modular el comportamiento de las células endoteliales.^{22,39,40} La mayor cantidad de VEGF en plaquetas se asocia con peor pronóstico en pacientes con cáncer renal.⁴¹ Esta es una simple observación estadística, ya que los autores no brindaron datos convincentes para explicar el hallazgo. La importancia de la cantidad plaquetaria de VEGF puede deducirse a partir de la adherencia y la agregación local de plaquetas en los sitios procoagulantes. Dicho ambiente promotor de la coagulación se encuentra en los tumores. Las plaquetas pueden adherirse y agregarse sobre el endotelio del tumor y esto se asocia invariablemente con la liberación local de VEGF, inducido por IL-6, encontrado en los gránulos α de las plaquetas. La liberación local de VEGF podría, así, promover la angiogénesis y, por ende, el crecimiento del tumor y brindaría una explicación parcial de por qué la rápida duplicación del tamaño tumoral se asocia con el recuento de plaquetas y con un contenido plaquetario alto de VEGF. También podría explicar el pronóstico más desfavorable relacionado con mayor carga plaquetaria de VEGF en pacientes con cáncer renal cuya progresión depende, en parte, de la IL-6. El ejemplo de la IL-6 derivada de tumores capaz de modular el contenido de VEGF en plaquetas de médula ósea de pacientes con cáncer, con un estímulo adicional para la angiogénesis intratumoral, ilustra el concepto de interacciones endocrinas positivas dinámicas entre el tumor y los órganos distantes (figura 1).

Los datos que comienzan a surgir en términos de la contribución de células endoteliales y sus precursores derivados de la médula ósea en la vascularización intratumoral coinciden con nuestras observaciones y sugieren una comunicación entre el tumor y la médula ósea.

La asociación entre la carga plaquetaria de VEGF y el VEGF de suero generó considerable discusión acerca de si la medición de VEGF en plasma podría reflejar mejor que el VEGF en suero la angiogénesis en curso en pacientes con cáncer.

Pensamos que la respuesta debe estar en concordancia absoluta con el modelo propuesto. La angiogénesis en curso está modulada localmente y en forma distante; la determinación del nivel sérico de VEGF que refleja el VEGF adherido a células y el VEGF libre o el

de lisados de sangre entera podría ser más sencilla que la valoración de VEGF en plasma. Más aun, la medición en plasma puede estar sesgada si no se utiliza una metodología rigurosa en el procesamiento de la muestra que evite la activación de plaquetas.

Por el momento, sin embargo, no puede darse una respuesta definitiva. Deben realizarse estudios prospectivos y de buen diseño para comparar el VEGF en lisados de sangre entera, suero y plasma con la finalidad de optimizar la metodología y discernir qué parámetro es más útil para obtener información pronóstica y predictiva reproducible en pacientes con cáncer.

El concepto de que el crecimiento del tumor aumenta la expresión de factores en sitios distantes que, en definitiva, modulan el crecimiento de la neoplasia no se limita a interacciones entre el tumor y la médula ósea. La IL-6 afecta los niveles circulantes de fibrinógeno. Incrementa la expresión de fibrinógeno en células hepáticas.⁴² Debido a que el VEGF que deriva de las células tumorales, del estroma o de plaquetas es capaz de aumentar la permeabilidad vascular de los tumores puede ocurrir extravasación del fibrinógeno circulante y de otros factores de la coagulación. La fibrinólisis es parte integral del remodelamiento del estroma asociado con el tumor; hay degradación de fibrina con liberación de productos de degradación (PDF) en la circulación. Por su parte los productos de degradación de la fibrina que derivan de la fibrinólisis intratumoral se asocian con una cinética de crecimiento tumoral rápido y pronóstico más desfavorable.

Existen varias observaciones que relacionan la simple formación y presencia de PDF con la modulación de la angiogénesis, inmunidad y fibrinólisis, entre otras. Así, la IL-6 es capaz de modular la carga de VEGF en plaquetas de pacientes con cáncer que se adhieren y liberan VEGF en el endotelio tumoral con aumento de la permeabilidad vascular y extravasación de fibrinógeno circulante mediada por IL-6.

En un estudio previo (observaciones no publicadas) no encontramos consumo masivo de plaquetas en tumores, a juzgar por la medición del marcador de recambio de plaquetas glucocalicina en sangre venosa eferente de tumores de colon. La falta de consumo masivo de plaquetas en tumores es compatible con algunos modelos animales en los cuales no se demuestra adhesión masiva de plaquetas en la vasculatura de injertos tumorales. La mayor circulación de plaquetas debida a reducción de las interacciones entre endotelio y plaquetas fue el principal hallazgo en este modelo.⁴³ Mediante inmunohistoquímica observamos adherencia de plaquetas sobre el endotelio tumoral, probablemente reflejado en la mayor exposición y unión de plaquetas en el tejido subendotelial en vasos hiperpermeables de tumores humanos. Sin embargo, ambos hallazgos, la ausencia de consumo masivo y la adherencia y agregación local, pueden reconciliarse. En primer lugar, las plaquetas se adhieren pero no se agregan y promueven la supervivencia de las células endoteliales de los vasos recientemente formados. En este caso no sería evidente la agregación masiva de plaquetas. Segundo, en áreas con aumento de la permeabilidad vascular y con endotelio que promueve la coagulación, las plaquetas podrían adherirse, agregarse y liberar su contenido angiogénico en el ambiente.

La importancia de la permeabilidad microvascular tumoral se corrobora con hallazgos recientes que demuestran que el bloqueo del péptido celular permeable derivado de caveolina-1, cavtratina, reduce significativamente la hiperpermeabilidad de los tumores y retrasa su crecimiento en ratones.⁴⁴ Debido a que la IL-6 y el VEGF aumentan la expresión de TF y, por lo tanto, la coagulación, se genera trombina que permite la formación de fibrina con la subsiguiente fibrinólisis intratumoral. Por este motivo, la IL-6 es crucial en las interacciones endocrinas entre tumor y médula ósea y entre tumor e hígado que permiten la formación de VEGF y de fibrinógeno, esenciales en el proceso de remodelamiento del estroma que se asocia con el crecimiento del tumor (figura 1).

Las observaciones comentadas previamente pueden explicar en parte el pronóstico menos favorable que se asocia con niveles circulantes altos de IL-6 y de D-dímeros en pacientes con cáncer de mama.

V. *¿Es el fenómeno Trousseau el talón de Aquiles del cáncer?* Nuestra observación de que la hemostasia es importante para el crecimiento del tumor no es nueva. Varios trabajos han demostrado la participación de la hemostasia en la progresión de la

neoplasia. Estos hallazgos motivaron estudios clínicos con factores antihemostáticos, ejemplo heparina, en pacientes con cáncer con la finalidad de mejorar el pronóstico.^{45,46} Sin embargo, los resultados obtenidos son contradictorios. Esto refleja no sólo lo inadecuado de las metodologías usadas—la mayoría de los trabajos fueron retrospectivos—sino también el perfil hemostático distinto de los diversos tumores.

La importancia de la angiogénesis para el crecimiento del tumor tampoco es nueva. Varias investigaciones pusieron de manifiesto el valor predictivo y pronóstico de la medición de la angiogénesis en tumores. Esto también motivó interés por la producción de agentes antiangiogénicos.⁴⁷ Nuevamente, los resultados han sido conflictivos. El fenómeno podría reflejar nuestro conocimiento incompleto de la angiogénesis en general y de los blancos en particular. Nuestros resultados muestran que la regulación endocrina de la angiogénesis involucra la modulación de la homeostasia y la angiogénesis. Con el tumor como blanco local podría reducirse la producción de IL-6 localmente con menor inducción a distancia de otros factores como VEGF y fibrinógeno que pueden afectar el crecimiento del tumor en el sitio primario.

El concepto propuesto de modulación a distancia del proceso de crecimiento tumoral local también tiene importancia para la medición de factores circulantes, ejemplo VEGF en suero, como indicador de la respuesta a la terapia no sólo local sino también como reflejo de una menor inducción distante por el propio tumor, por ejemplo en el caso de estudios clínicos de antiangiogénesis.

Nuestros datos sugieren que si se tiene la angiogénesis como blanco, por ejemplo con inhibidores de la tirosinquinasa del receptor de VEGF, podría afectarse la hemostasia; con la hemostasia como blanco, por ejemplo con heparina, se podría alterar la angiogénesis en forma directa e indirecta.

A partir de la información disponible hasta el momento no se puede saber si al actuar sobre ambos blancos en forma simultánea—mediante la combinación del agente antiangiogénico TNP-470 y de un inhibidor de la agregación de plaquetas—podría obtenerse una potencia mayor que la que se logra con la terapia única. La producción exitosa de agentes antihemostáticos y antiangiogénicos dependerá del conocimiento exacto de los blancos involucrados y del diseño de trabajos adecuados. Aún debe establecerse si es posible considerar la IL-6 como blanco.

Dado que nuestro conocimiento en relación con la IL-6 en el crecimiento tumoral es incompleto, por ahora no parece ser una opción apropiada. En varios modelos animales se ha visto que la inhibición de la IL-6 promueve, inhibe o no genera efecto alguno sobre el crecimiento de tumores trasplantados. En la mayoría de los tumores en el hombre tampoco se conoce con precisión el papel de la IL-6.

Aún quedan varias preguntas sin respuesta: ¿En qué punto de la progresión del tumor se estimula la producción de IL-6? ¿Pueden extrapolarse los resultados de nuestro estudio a todos los tumores? ¿Aumenta la carga de VEGF en plaquetas de pacientes con tumores que no producen grandes cantidades de IL-6? ¿En qué momento de la progresión de la neoplasia se activa la hemostasia? ¿En todos los tumores es importante la hemostasia? ¿Cómo participa la IL-6 en los diferentes modelos de vascularización descritos hasta ahora? ¿Cuál es el efecto pronóstico de agregar IL-6 a la depresión plaquetaria inducida por quimioterapia y, de ser así, cuál es la fisiopatología? ¿Influyen las plaquetas en la progresión de las micrometástasis a metástasis clínicamente detectables? ¿Dependen las metástasis de la hemostasia y de la angiogénesis en forma comparable a lo que ocurre con el tumor primario? Todos estos interrogantes deben ser resueltos antes de que pueda considerarse la inhibición de la IL-6 en la modificación de la naturaleza sistémica de la neoplasia.

Recepción: 5/2/2004 - Aprobación: 25/2/2004

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



Más información en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía, full text.

La derivación para angioplastia primaria de pacientes con infarto de miocardio

Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com



Raúl Moreno, Columnista Experto de SIIC
Médico Adjunto, Unidad de Cardiología Intervencionista,
Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Abstract

Primary angioplasty is the best treatment for patients with acute myocardial infarction, but this reperfusion strategy is still under-used. The main reason for the under-utilization of primary angioplasty is the necessity of an adequate infra-structure and well-trained personnel, these conditions being fulfilled in a low proportion of hospitals. Because of that, during the last years, the possibility of transferring patients with acute myocardial infarction from non-invasive centres to hospitals with primary angioplasty facilities has been proposed. In this review, we summarize the current available data supporting this strategy (transferring patients with acute myocardial infarction to centres with primary angioplasty facilities), as well as the conditions, advantages and inconveniences of this strategy.

Angioplastia primaria: ¿por qué está subutilizada?

La angioplastia primaria (AP) es el tratamiento más eficaz del infarto agudo de miocardio (IAM).¹⁻⁴ Recientemente se publicó un metaanálisis de 23 estudios con 7 739 pacientes con IAM, aleatorizados a tratamiento con AP o trombólisis (TRL), en el cual la mortalidad por AP fue significativamente inferior a la debida a trombólisis (7% vs. 9%).⁵ Los beneficios de la AP sobre la mortalidad en el IAM son debidos fundamentalmente a tres motivos:

- Recanalización coronaria más efectiva. La obtención de una recanalización de la arteria responsable del infarto en una mayor proporción de pacientes reduce la mortalidad por *shock* cardiogénico. Por otra parte, la recanalización del vaso responsable en un mayor porcentaje de pacientes probablemente explica la menor incidencia de complicaciones mecánicas en los pacientes tratados con AP.⁶

- Disminución de la tasa de isquemia recurrente. La tasa de reinfarto y angina posinfarto es significativamente inferior con AP que con el tratamiento trombolítico.

- Reducción de la incidencia de hemorragia intracraneana.

Los dos beneficios anteriormente señalados se logran además con una reducción drástica de la tasa de hemorragia intracraneana.

Sin embargo, a pesar de estos beneficios clínicos, la AP está subutilizada. Según los datos de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología, durante 2001 se realizaron en España 3 845 procedimientos intervencionistas en el contexto de IAM, de los cuales 2 297 fueron procedimientos como primera estrategia de reperusión (AP).⁷ Aunque esta cifra puede parecer elevada, se estiman anualmente en nuestro país unos 41 000 pacientes con diagnóstico de IAM. Aun si se considera que la mitad de esos pacientes pudieran no ser candidatos a estrategias de reperusión,^{8,9} puede estimarse que menos del 10% de los pacientes con IAM y candidatos a estrategias de perfusión son tratados mediante AP en nuestro país. Además, pocos centros realizan un número elevado de procedimientos intervencionistas en nuestro país, siendo sólo 10 los centros en donde se realizaron más de 100 procedimientos en el contexto de IAM en 2001.⁷ La razón fundamental para la subutilización de la AP es la necesidad de establecer una infraestructura adecuada, no sólo con laboratorio de hemodinámica, sino sobre todo la disponibilidad de personal entrenado las 24 horas del día.

Resumen

La angioplastia primaria demostró ser la mejor estrategia de reperusión en el infarto agudo de miocardio. Sin embargo, este tratamiento está todavía subutilizado, debido fundamentalmente a que requiere infraestructura adecuada y personal suficientemente entrenado, condiciones éstas que sólo se dan en una pequeña proporción de los centros hospitalarios. Por ello, recientemente se planteó la posibilidad de que algunos pacientes con infarto agudo de miocardio que son hospitalizados en centros sin programa de angioplastia primaria sean trasladados a centros que sí disponen de esta estrategia de reperusión. En este artículo se revisan los datos que existen actualmente sobre esta estrategia (traslado de pacientes con infarto agudo de miocardio a otro centro para la realización de angioplastia primaria), así como las condiciones que deben darse y las ventajas e inconvenientes de este tratamiento.

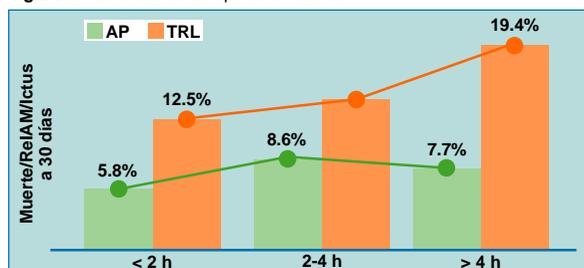
Por tanto, en la mayoría de los centros, no existe la posibilidad de realizar AP como tratamiento de reperusión, dado que la mayor parte de los pacientes ingresan en centros sin programa de AP. Por dicho motivo, son diversas las estrategias que se barajan en la actualidad con el objeto de mejorar la eficacia de las estrategias de reperusión en el IAM en la mayor proporción posible de pacientes. Por una parte, son muchos los estudios realizados en los últimos años que trataron de incrementar la eficacia de la trombólisis con nuevos fármacos trombolíticos o en combinación con inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa, pero la tasa de flujo TIMI 3 y la tasa de recanalización (flujo TIMI 2 o 3) de la arteria siguen siendo inferiores a las logradas mediante AP; además, el riesgo de complicaciones hemorrágicas graves es superior.¹⁰⁻¹² En segundo lugar, se propuso también incrementar la utilización de trombólisis prehospitalaria. En ese sentido, el estudio CAPTIM (*Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction*) comparó la trombólisis prehospitalaria con la AP. Aunque la incidencia de eventos fue inferior en el grupo asignado a AP (6.2% vs. 8.2%), las diferencias no fueron significativas, por lo que la conclusión de este estudio fue que la AP no es mejor que la trombólisis prehospitalaria.¹³ Sin embargo, se debe tener en cuenta que en ese estudio los pacientes fueron trasladados inmediatamente a centros que disponían de los medios para realizar intervencionismo coronario percutáneo urgente y que, de hecho, al 26% de los pacientes tratados con trombólisis se les realizó además angioplastia de rescate. Por último, incrementar el número de centros con capacidad para realizar AP, aunque en algunas zonas geográficas podría ser necesario, no parece ser la solución a la subutilización de la AP, dado que existe una relación directa entre los resultados del procedimiento y el volumen de procedimientos realizados en el contexto del IAM. En un estudio retrospectivo que incluyó 62 299 pacientes con IAM tratados con trombólisis o mediante AP en 446 centros, se observó que la AP mejora el pronóstico en comparación con la trombólisis sólo en los centros con una cantidad intermedia o alta de AP, pero no en centros con escasas AP.¹⁴ Probablemente, por tanto, más que incrementar el número de centros con sala de hemodinámica, probablemente sea mejor optimizar la utilización de los centros ya existentes.

¿Puede justificarse el traslado de los pacientes con infarto para la realización de angioplastia primaria?

Si se tienen en cuenta las limitaciones de estas estrategias en el tratamiento de los pacientes con IAM que ingresan en centros sin

Participó en la investigación: Carlos Macaya, MD, FESC Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Figura 1. Influencia del tiempo de evolución.



AP, surge la siguiente pregunta: dado que la AP mejora el pronóstico de los pacientes con IAM en comparación con el tratamiento trombolítico, ¿vale la pena trasladar al paciente a un centro que disponga de AP? Teóricamente, podrían existir dos inconvenientes: trasladar al paciente a otro centro conlleva obviamente un retraso en el inicio del tratamiento; durante el traslado pueden producirse complicaciones graves que pongan en entredicho la seguridad del traslado. En cuanto al primer hecho, existe una consideración importante: en los pacientes con IAM tratados con trombolisis existe una relación directa entre el tiempo de evolución de los síntomas y la mortalidad;¹⁵ sin embargo, en los pacientes tratados mediante AP esta relación no está tan clara, al menos en aquellos que no se encuentran en *shock* cardiogénico.¹⁶ En un metaanálisis que incluyó 10 estudios aleatorizados (2 635 pacientes) a AP y trombolisis, se mostró cómo las ventajas de la AP se hacen más evidentes en los pacientes con más tiempo de evolución de los síntomas.¹⁷ En los pacientes con menos de 2 horas de evolución la mortalidad fue 5.8% con AP y 12.5% con trombolisis; con un tiempo de evolución de los síntomas de 2 a 4 horas, la mortalidad fue 8.6% y 14.2%, respectivamente, y con más de 4 horas, 7.7% y 19.4%, respectivamente (figura 1). Por tanto, el retraso que supondría trasladar un paciente a otro centro para realizarle AP probablemente no parece conllevar un peor resultado de la AP ni mayor mortalidad.^{18,19} En segundo lugar, algunas series mostraron que el traslado a otro centro para tratamiento con AP es seguro, siempre que –lógicamente– el medio de transporte esté dotado del personal y el material necesarios para tratar las complicaciones que puedan surgir, fundamentalmente arritmias graves. El traslado de pacientes con IAM a otro centro para la realización de AP conlleva un riesgo muy bajo, con una mortalidad durante el traslado inferior al 0.5%.^{20,21}

Estas consideraciones sirvieron de base para la realización de varios estudios con pacientes con IAM que ingresan en centros sin AP que han sido aleatorizados a tratamiento trombolítico o a ser derivados a un centro que disponga de AP. En estos estudios, como se describe a continuación, derivar los pacientes con IAM a centros con AP se asocia con una mejoría en el pronóstico.

Estudios aleatorizados que comparan AP y trombolisis en centros sin AP

Existen 5 estudios que compararon el tratamiento trombolítico con el traslado a centros que dispongan de AP en pacientes que acuden inicialmente a centros sin AP: el estudio de Limburg, el PRAGUE 1 (*Primary angioplasty in patients transferred from general community hospitals to specialized PTCA units with or without emergency thrombolysis 1*), el PRAGUE 2, el DANAMI 2 (*Danish Multicentre Randomized Trial on Thrombolytic Therapy versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction 2*) y el Air-PAMI (*Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction*).²²⁻²⁶

Limburg es una pequeña provincia situada al sur de Holanda, con una superficie de 2 422 km² y 1 136 199 habitantes. Vermeer y col. asignaron de forma aleatoria 224 pacientes con IAM que ingresaron en 5 centros sin AP a una de las siguientes tres estrategias: tratamiento trombolítico en el centro de ingreso (n = 75); traslado inmediato a un centro con AP pero administrando tratamiento trombolítico durante el traslado (n = 74), y traslado inmediato a un centro con AP (Maastrich) (n = 75).²² Los centros secundarios se encontraban a una distancia entre 25 y 50 km de Maastrich, el tiempo medio de transporte fue de 20 minutos, y el tiempo medio desde la aleatorización hasta el cateterismo fue 85 minutos. El parámetro primario de valoración del estudio fue la seguridad del traslado, durante el cual ningún paciente falleció;

Tabla 1

PRAGUE 1	PRAGUE 2
≤ 75 km	≤ 120 km
< 6 h	< 12 h
4 centros AP	8 centros AP
3 grupos	2 grupos
N = 300	N = 1200
Combinado	Mortalidad

la incidencia de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular que requiriera cardioversión fue de 1.6% y ningún paciente requirió intubación. Los parámetros secundarios fueron la combinación de muerte o reinfarto (16%, 14% y 8% en los 3 grupos, respectivamente), la mortalidad (5%, 6% y 5%, respectivamente), el riesgo de infarto (7%, 4% y 1%, respectivamente) y la tasa de hemorragia intracraneana (1%, 2% y 0%) (diferencias no significativas).

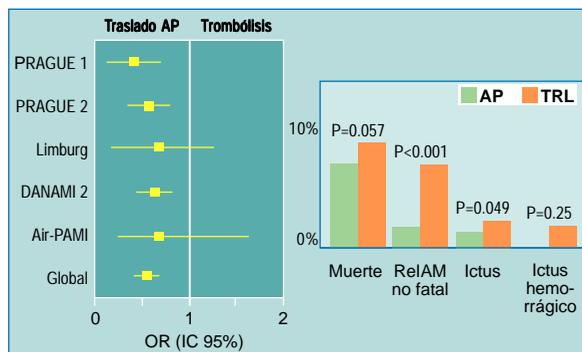
El estudio PRAGUE 1 se realizó en Checoslovaquia. El diseño del estudio es similar al del estudio de Limburg, con tres grupos de pacientes asignados aleatoriamente: tratamiento trombolítico en el centro de ingreso (n = 99); traslado inmediato a un centro con AP pero administrando tratamiento trombolítico durante el traslado (n = 100), y traslado inmediato a un centro con AP (n = 101).²³ En este estudio había 17 centros secundarios y 4 de referencia, la distancia máxima del traslado fue 75 km. El tiempo medio de traslado fue 35 minutos, y el tiempo desde la asignación hasta el cateterismo, 80 minutos. Es de señalar que en este estudio el tiempo medio desde la aleatorización hasta el inicio del traslado fue tan sólo de 17 minutos. En este estudio, la incidencia de muerte, reinfarto o ictus a los 30 días (parámetro de valoración principal) fue 23%, 15% y 8% (p < 0.02) en los pacientes asignados a trombolisis, trombolisis y traslado, y traslado para AP, respectivamente. La mortalidad fue 14%, 12% y 7% (p = NS); y la incidencia de reinfarto 10%, 7% y 1% (p < 0.03), respectivamente.

El estudio PRAGUE 2 se diseñó con algunas diferencias con respecto al PRAGUE 1 (tabla 1). Básicamente, además de incluir mayor número de pacientes (n = 860), desaparece del diseño el grupo de trombolisis y traslado, y tanto el tiempo de evolución del IAM como la distancia del traslado son superiores que en el PRAGUE 1.²⁴ El tiempo medio de traslado fue 48 minutos y el tiempo desde la aleatorización hasta el cateterismo, 94 minutos. Al igual que en el PRAGUE 1, el tiempo desde la aleatorización hasta el inicio del traslado fue muy corto (20 minutos). El parámetro primario de valoración del estudio fue la mortalidad, que fue inferior aunque no de forma significativa en el grupo de AP (6.8% vs. 10%). El parámetro combinado de muerte, reinfarto o ictus a los 30 días fue significativamente menos frecuente en los pacientes tratados mediante AP (8.4% vs. 15.2%, p = 0.003).

El estudio DANAMI 2 se realizó en Dinamarca.²⁵ Se incluyeron pacientes con IAM de menos de 12 horas de evolución: pacientes incluidos en centros con AP (5 centros) que fueron aleatorizados a tratamiento trombolítico o a AP, y pacientes incluidos en centros sin AP (24 centros) que fueron aleatorizados a tratamiento con trombolisis o a ser trasladados a un centro con AP. En total se incluyó el 62% de la población danesa (5.4 millones de habitantes), la distancia de traslado no fue superior a 152 km y el tiempo de traslado no superó las 3 horas. En los centros con AP, la incidencia de muerte, reinfarto o ictus incapacitante a los 30 días fue significativamente inferior en los pacientes asignados a AP (6.7% vs. 12.3%, p = 0.048; reducción del 45%), pero el dato importante es que esto también ocurrió en los pacientes que acudieron a los centros sin AP, en los que el traslado a un centro con AP se asoció con una incidencia significativamente inferior del parámetro del estudio (8.5% vs. 14.2%, p = 0.002; reducción del 40%), a pesar del lógico retraso que conlleva el traslado del paciente.

Por último, el Air-PAMI tuvo dos diferencias con los estudios previos: la inclusión específica de pacientes de alto riesgo (al menos un criterio de los siguientes: edad > 70 años, Killip 2-3, frecuencia cardíaca > 100 latidos por minuto, presión arterial sistólica < 100 mm Hg, localización anterior y presencia de bloqueo de rama izquierda) y la inclusión de helicópteros como medio de transporte, que se utilizó en el 21% de los traslados. Sin embargo, este estudio fue interrumpido precozmente, de tal forma que sólo se incluyeron 138 pacientes.²⁶ El tiempo medio desde la aleatorización hasta el inicio del traslado, el tiempo de transporte y el tiempo desde la llegada al centro con AP hasta el inicio del cateterismo fueron 43, 26 y 27 minutos, respectivamente. Básicamente, la tasa de eventos cardíacos importantes a 30 días fue inferior en los pacientes trasladados para realización de AP (8.4% vs. 13.6%); esto

Figura 2.



representa una reducción en la tasa de eventos del 38%. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas ($p = 0.331$), pues hubiera sido necesario incluir 430 pacientes para detectar una reducción del 40% en la tasa de eventos, y el estudio fue interrumpido, como ya se señaló. Los pacientes tratados con AP tuvieron menor estadía hospitalaria (6.1 ± 4.3 vs. 7.5 ± 4.3 días, $p = 0.015$) y una menor tasa de isquemia (12.7% vs. 31.8% , $p = 0.007$).

Teniendo en cuenta los resultados de estos estudios, y a falta de la publicación de los resultados definitivos del DANAMI 2, se aleatorizaron 2 641 pacientes a AP en otro centro o a tratamiento trombolítico en el centro al que acudieron inicialmente (2 815 si se incluyen los del grupo trombólisis con traslado para AP de los estudios PRAGUE 1 y Limburg). El resultado del análisis conjunto de todos estos pacientes muestra que a pesar de que trasladar al paciente a otro centro produce un retraso en el inicio del tratamiento, el traslado para ser tratado mediante AP se asocia con mejoría en el pronóstico, con reducción de la incidencia de muerte, reinfarto o ictus (figura 2).

Limitaciones y potenciales problemas con la angioplastia primaria y el traslado

A pesar de que en los estudios aleatorizados el traslado del paciente con IAM a un centro con programa de AP produce un beneficio clínico, pueden existir algunas dudas o preguntas sobre esta estrategia.

¿Es seguro el traslado del paciente?

La primera pregunta que surge, sin duda, es qué riesgo tiene el traslado del paciente. En este sentido, la mortalidad durante el traslado fue inferior al 0.5% en los estudios aleatorizados (0.5% en el PRAGUE 1 y 0 en los otros).²²⁻²⁶ Estos datos deben interpretarse, sin embargo, teniendo en cuenta varios hechos. En primer lugar, la mayor parte de los pacientes en *shock* cardiogénico fueron excluidos del estudio. En segundo lugar, algunos pacientes no fueron trasladados luego de la aleatorización debido a deterioro hemodinámico antes de que se iniciara el transporte (1% de los pacientes del PRAGUE 2, por ejemplo). En cualquier caso, fuera de los estudios aleatorizados el traslado de pacientes con IAM a otro centro para la realización de AP se asocia con mortalidad inferior al 0.5% durante el traslado.^{20,21}

Las complicaciones que pueden surgir con cierta frecuencia durante el traslado son: fibrilación ventricular (FV) o taquicardia ventricular (TV) que requiera cardioversión eléctrica (0.7% a 1.6%), bloqueo auriculoventricular (BAV) de segundo o tercer grado y necesidad de intubación orotraqueal (tabla 2). Por lo tanto es imprescindible que el traslado se realice contando con los medios materiales (desfibrilador, etc.) y humanos (personal médico y paramédico entrenado) necesarios para tratar correctamente las complicaciones, fundamentalmente de tipo arrítmico, que puedan surgir durante el transporte.

Problemas logísticos

Para establecer un sistema que permita el traslado de pacientes con IAM (o al menos algunos subgrupos) a centros que realizan AP, deben solucionarse algunos problemas logísticos que permitan organizar la infraestructura necesaria. Por una parte, probablemente el aspecto más importante y también el más difícil sea la disponibilidad de un sistema de ambulancia con la coor-

Tabla 2. Eventos durante el traslado.

	Limburg	PRAGUE 1	PRAGUE 2	DANAMI 2	Air-PAMI
Muerte	0%	0%	0.5%	0%	0%
FV/TV	1.3%	1%	0.7%	1.6%	-
Intubación	0%	-	-	0%	0%
BAV	0%	-	-	2.3%	-

dinación suficiente con el centro que remite al paciente como para que el transporte se inicie idealmente en menos de 30 minutos desde que se toma la decisión de trasladarlo. Se considera que para trasladar un enfermo con IAM a otro centro para realizarle una AP como alternativa al tratamiento trombolítico debe cumplirse la regla de los 30 minutos, según la cual se recomienda que sean inferiores los siguientes tiempos a 30 minutos: desde que se toma la decisión de trasladar al paciente hasta que se inicia el traslado; la duración del traslado; desde que el paciente llega al centro con AP hasta que se inicia el procedimiento, y desde que se contacta con el equipo de hemodinámica de alerta hasta que dicho personal llega al hospital.

Un ejemplo de la importancia que tiene la coordinación entre los dos centros, el equipo de hemodinámica de alerta y el sistema de transporte son algunos datos del estudio DANAMI 2. En este estudio, como ya se comentó, los pacientes que ingresaron ya inicialmente en los centros con AP también fueron aleatorizados a tratamiento con AP o con trombólisis. Pues bien, el tiempo desde la aleatorización hasta el inicio del procedimiento fue sólo unos minutos superior en los pacientes que tuvieron que ser trasladados que en aquellos en los que la AP se realizó en el centro en el que ingresaron inicialmente y por tanto no tuvieron que ser trasladados. Probablemente, mientras se iniciaba el traslado ya se ponía en marcha hacia el hospital el equipo de hemodinámica, solapándose por tanto estos tiempos. Un aspecto práctico importante es que una vez que el paciente trasladado llega al centro con AP sea transportado directamente hacia la sala de hemodinámica por el equipo que lo transportó, sin que se pierda tiempo en el servicio de urgencias o la unidad de cuidados intensivos cardiológicos.

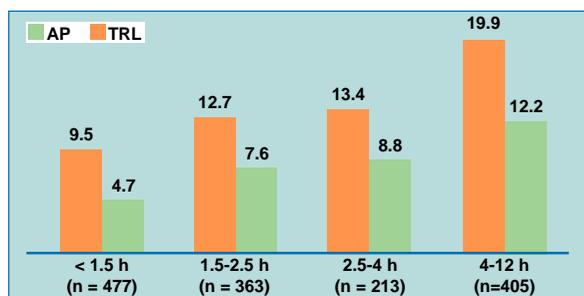
Otro problema logístico es dónde ingresar al paciente una vez realizada la AP. Una posibilidad es ingresar al paciente durante 24 horas en el centro que realiza la AP si existen camas disponibles en la unidad de cuidados intensivos cardiológicos, y devolver al paciente al centro de origen una vez finalizado el procedimiento si no hay disponibilidad de cama donde se realiza la AP. En cualquier caso, la solución a este problema debe particularizarse para cada centro en concreto y deberá ser flexible para adecuarse a cada circunstancia.

¿Influye el tiempo de evolución de los síntomas en el beneficio de trasladar al paciente?

Como ya se comentó, la mortalidad de pacientes con IAM tratados con trombolíticos se encuentra directamente relacionada con el tiempo de evolución de los síntomas, de tal forma que el mayor beneficio de este tratamiento se obtiene en las primeras horas de evolución del IAM.¹⁵ En cambio, cuando los pacientes son tratados mediante AP esta relación entre mortalidad y tiempo de evolución no es tan clara, al menos si se excluyen los pacientes que se encuentran en *shock* cardiogénico.¹⁶ Por ello parece lógico que sean los pacientes con mayor tiempo de evolución de sus síntomas los que reciban mayor beneficio de ser trasladados a otro centro para someterse a AP; sin embargo, existen discrepancias en este sentido entre los datos del PRAGUE 2 y del DANAMI 2.

Un objetivo secundario del PRAGUE 2 fue evaluar la influencia del tiempo de evolución de los síntomas sobre el beneficio de trasladar al paciente a otro centro para realizarle AP. Si bien las diferencias en la mortalidad no fueron estadísticamente significativas en el conjunto de la población de estudio (10% vs. 6.8% en el grupo de trombólisis y AP, respectivamente, $p = 0.12$), en los pacientes con más de 3 horas de evolución de los síntomas sí se obtuvo reducción significativa en la mortalidad (15.3% vs. 6.0%, $p < 0.02$). Por el contrario, en los pacientes con tiempo de evolución de 3 horas o inferior, la mortalidad con ambos tratamientos fue similar (7.4% vs. 7.3%, respectivamente).²⁷

Figura 3. Punto final primario según tiempo de evolución (%).



Por el contrario, según los datos del DANAMI 2, el beneficio de trasladar al paciente a otro centro para la realización de AP parece ser independiente del tiempo de evolución, obteniéndose una reducción del parámetro primario de valoración (muerte, reinfarcto o ictus) incluso en los pacientes con un tiempo inferior a 1.5 horas (figura 3). En cualquier caso, a la espera de la publicación de los datos definitivos del DANAMI 2 parece razonable considerar trasladar al paciente a un centro con AP si tiene un tiempo de evolución de los síntomas superior a 3 horas, y en el resto de los pacientes, sólo si existen contraindicaciones para tratamiento trombolítico. Es posible que parte del beneficio de la AP en el DANAMI 2 que se observó en los pacientes con poco tiempo de evolución del IAM se deba a una subutilización de procedimientos invasivos en los pacientes asignados a trombolisis.

Cómo influye el tiempo de traslado

Realmente, el tiempo de traslado constituye sólo un período de los 3 que contribuyen al tiempo total desde que se decide trasladar el paciente hasta que se inicia el cateterismo (tabla 3). Estos tiempos son:

Tiempo desde que se decide realizar el traslado hasta que se inicia. Este lapso idealmente también debe ser inferior a 30 minutos, aunque en algunos estudios (DANAMI 2 y Air-PAMI) fue superior.²²⁻²⁶ El hecho que sin duda condiciona más este tiempo es la coordinación con el medio de transporte (habitualmente ambulancia) y su disponibilidad.

Tiempo de traslado. Idealmente, la duración del transporte debe ser inferior a 30 minutos. En los estudios comentados, varió desde 20 minutos en el Limburg hasta 48 en el PRAGUE 2, tiempos que fueron proporcionales a la distancia entre un centro y otro (< 50 km en el Limburg y < 120 km en el PRAGUE 2; la distancia fue < 160 km en el DANAMI 2)²²⁻²⁶ (tabla 3). Un hecho importante es que estas diferencias de distancia y de tiempo de traslado entre unos estudios y otros no se tradujeron en diferencias sobre el beneficio de la AP. Esto probablemente se debe a que una diferencia en el tiempo de traslado de 15 a 20 minutos entre unos estudios y otros no tiene una repercusión importante en la evolución de los pacientes con IAM tratados con AP. Sin embargo, sí parece lógico que exista una relación entre la duración del traslado y el pronóstico. Con los datos del PRAGUE 1, por ejemplo, se realizó un análisis para conocer la relación entre el tiempo de traslado y la mortalidad, y se vio que los pacientes para los que el traslado duró más de 30 minutos (n = 113) tuvieron mayor mortalidad que aquellos en los que este tiempo fue inferior a 30 minutos (n = 88) (13% vs. 4%). Aunque puede haber un sesgo en estos datos, en el sentido de que es posible que entre los pacientes más inestables (y por tanto con mayor mortalidad) se produjera algún retraso durante el traslado para instaurar algún tratamiento (cardioversión, etc.), parece sensato considerar que el tiempo del traslado debe ser inferior a 30 minutos.

Tiempo desde que el paciente llega al centro de referencia hasta que se inicia el cateterismo. En este periodo de tiempo son importantes tanto la coordinación con el personal de alerta de hemodinámica y la optimización del traslado dentro del centro una vez que el paciente llega al hospital. Con respecto a esto último, lo ideal es que el paciente sea trasladado directamente a la sala de hemodinámica por el personal que realiza el transporte, sin que por tanto se produzcan retrasos innecesarios en el servicio de urgencias o en la unidad de cuidados intensivos coronarios.

Sobre el segundo período de tiempo (duración del transporte),

Tabla 3. Eventos durante el traslado.

	Limburg	PRAGUE 1	PRAGUE 2	DANAMI 2	Air-PAMI
Tiempo	85	80	94*	~100	96
Aleat-traslado		17	20	~50	43
Traslado (Transporte)	20	35	48	~25	26
Llegada-Cat		28	26	~35	27
Distancia	< 50 km	< 75 km	< 120 km	< 160 km	

* Tiempo aleatorización-balón

probablemente la reducción que se pueda lograr sea escasa, dado que el factor más importante es la distancia entre un centro y otro. Sin embargo, sobre los otros dos se puede obtener una reducción, fundamentalmente si se consigue una buena coordinación y disponibilidad con el sistema de ambulancias y con el sistema de alerta de hemodinámica. Un dato relevante en este sentido es que, en el estudio DANAMI 2, el tiempo desde la aleatorización hasta la realización del cateterismo fue sólo muy ligeramente superior en los pacientes que fueron trasladados a otro centro para la realización del procedimiento que en los pacientes en los que la AP se hizo en el propio centro. Esto quiere decir que el retraso que supone el traslado entre un centro y otro probablemente se compensó en gran parte por el hecho de que mientras el paciente era trasladado al centro de referencia, el equipo de hemodinámica de alerta se trasladaba al hospital.

Qué sucede con los pacientes en shock cardiogénico

Los pacientes que se encuentran en *shock* cardiogénico tienen una mortalidad muy elevada aunque se lleve a cabo revascularización temprana mediante AP.²⁸ A pesar de ello, el tratamiento invasivo mediante coronariografía precoz y revascularización coronaria es la mejor opción terapéutica en estos pacientes. En el estudio SHOCK (*Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock*), el tratamiento mediante revascularización coronaria urgente se asoció con incremento de la supervivencia a los 6 meses.²⁹

Por tanto, lo lógico es que estos pacientes se beneficien de ser trasladados a un centro con AP. Sin embargo, dos argumentos podrían poner en entredicho este potencial beneficio de trasladar al paciente con IAM y *shock* cardiogénico a otro centro para realizarle AP. Por una parte, aunque existe escasa relación entre el tiempo de evolución de los síntomas y la mortalidad en los pacientes con IAM que son tratados con AP cuando se excluyen los pacientes en *shock* cardiogénico, esta relación sí es evidente en los pacientes que se encuentran en *shock*, por lo cual un retraso en el inicio del tratamiento sí podría tener repercusión en el pronóstico en este subgrupo de pacientes.^{16,29} En segundo lugar, probablemente el riesgo de complicaciones graves e incluso de mortalidad durante el traslado es superior en los pacientes en *shock*.

En estos estudios, la proporción de pacientes en *shock* cardiogénico era muy baja (2% en el PRAGUE 2, por ejemplo), de tal forma que los datos que podemos conocer sobre el beneficio de trasladar pacientes con IAM en *shock* a centros con AP son escasos a la luz de estos estudios.²²⁻²⁶ En los PRAGUE 1 y 2 hubo 56 pacientes en Killip III-IV o con presión arterial sistólica inferior a 100 mm Hg al ingreso. Aunque no hubo diferencias significativas en mortalidad entre las diferentes estrategias terapéuticas a las que fueron asignados, la mortalidad de estos pacientes fue 70%, 63% y 41% en los pacientes tratados con trombolisis (n = 23), trombolisis y traslado para intervencionismo percutáneo urgente (n = 16) y traslado para AP (n = 17).

A pesar de la escasez de datos sobre pacientes en *shock* cardiogénico incluidos en estos estudios, el ensayo SHOCK apoya el manejo invasivo precoz con revascularización coronaria urgente en los pacientes con IAM en *shock* cardiogénico, aunque para ello sea necesario trasladar al paciente a otro centro.

¿Se debe «facilitar» la angioplastia durante el traslado?

Entre los pacientes remitidos para realización de AP, aquellos en los que la arteria responsable del infarto se encuentra permeable en la angiografía inicial tienen mejor pronóstico, especialmente en los que el flujo inicial es de grado TIMI 3.³¹ Este hecho, entre otros, estimuló la investigación sobre la posibilidad de incrementar la proporción de casos con flujo TIMI 3 en la angiografía inicial

entre los pacientes con IAM que son remitidos para AP. Para ello se está evaluando el efecto de la administración de diferentes agentes farmacológicos (especialmente bloqueantes de las glucoproteínas IIb/IIIa o dosis bajas de agentes trombolíticos o ambas) previamente a la AP. Esta estrategia, es decir la realización de AP pero con la administración previa de estos agentes farmacológicos sin que ello suponga retraso en la AP, se denomina "angioplastia facilitada".

Los resultados del estudio ADMIRAL (*Abciximab before direct angioplasty and stenting in myocardial infarction regarding acute and long term follow-up*) parecen apoyar la administración temprana de abciximab en pacientes con IAM remitidos para la realización de AP. En el estudio SPEED (*Strategies for patency enhancement in the emergency department*; GUSTO-4 piloto), la combinación de abciximab y una dosis reducida de reteplasa permitió obtener una tasa de reperfusión superior que con la dosis estándar de reteplasa sin abciximab.¹² En los estudios IMPACT-AMI (*Integrilin to minimise platelet aggregation and coronary thrombolysis*),³² e INTRO-AMI (*Integrilin and low-dose thrombolysis in acute myocardial infarction*),¹⁰ la combinación de eptifibatide con dosis baja de trombolítico también logró una tasa de recanalización del vaso superior a la de la dosis estándar de trombolítico.

Algunos estudios como el CARESS in AMI (*Combined abciximab reteplase stent study in acute myocardial infarction*) y el FINESSE (*Facilitated intervention with enhanced reperfusion speed to stop events*), están evaluando la eficacia de la administración de abciximab o dosis bajas de trombolítico de forma temprana en pacientes con IAM remitidos para AP. Los resultados aportarán

más datos sobre si debemos administrar estos fármacos antes del traslado o durante el traslado a los pacientes con IAM derivados a otros centros para la realización de AP.

Conclusiones

La AP es la mejor estrategia de reperfusión en el IAM, siempre que se realice en centros con personal entrenado e infraestructura adecuada. Sus beneficios, no obstante, no tienen por qué limitarse a los pacientes que ingresan en centros con AP, pues los pacientes que acuden inicialmente a centros sin AP pueden beneficiarse del traslado urgente a centros con programa de AP. Para ello es fundamental que exista una organización con los sistemas de transporte sanitario, según la cual se garantice que la AP puede iniciarse en los siguientes 90 minutos desde que se toma la decisión de trasladar al paciente. Los pacientes que probablemente se beneficien más de esta actitud son, además de los que tienen contraindicaciones para tratamiento trombolítico y aquellos con trombólisis fallida, los que tienen un tiempo de evolución de los síntomas superior a 3 horas.

Recepción: 4/8/2004 - Aprobación: 19/11/2004

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



Más información en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía,
resumen, abstract, full text.

El virus de hepatitis A: variabilidad y restricciones

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



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com



Viviana Andrea Mbayed, Columnista Experta de SIIC
Investigadora y docente, Cátedra de Virología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Bs. As., Argentina

Abstract

Hepatitis A virus (HAV) is a hepatotropic agent that causes endemic infections in different regions of the world. The analysis of different strains has revealed the existence of a single antigenic type. However, the virus has shown genetic diversity, not only among different isolates –which group 7 genotypes– but also within a single isolate that exhibited a heterogeneous population. The analysis of such variability shows greater reliability when long regions of the genome are studied. The mechanisms responsible for the genomic variation involve point mutations due to errors of the viral polymerase and recombination among different strains, favoured by the co-circulation of different genotypes. It is herein sustained that, despite the antigenic variation, there exist structural constraints on the capsid proteins of HAV that allow the virus to preserve its antigenic structure without modifications. However, viral variants with modifications related to antigenic sites were found, either as part of the mixture of variants of a heterogeneous population or as the predominant sequence of a clinical isolate. The study of genomic variations, the evolutionary constraints and the mechanisms involved would contribute to predict the characteristics of future isolates and to define the sanitary control policies.

El virus de hepatitis A (HAV) es un patógeno con tropismo hepático que causa infecciones endémicas en distintas regiones del mundo. La Argentina era considerada como un área de alta

Resumen

El virus de hepatitis A (HAV) es un patógeno con tropismo hepático que causa infecciones endémicas en distintas regiones del mundo. Los estudios de distintas cepas determinaron la existencia de un único tipo antigénico. Sin embargo, el virus muestra diversidad genética, no sólo entre distintos aislamientos –que conforman 7 genotipos– sino también dentro de un único aislamiento, que exhibió heterogeneidad poblacional. El análisis de esa variabilidad reúne mayor confiabilidad frente a regiones extensas del genoma. Los mecanismos responsables de la variación genómica involucran mutaciones puntuales por errores de la polimerasa viral y recombinación entre virus distintos, favorecida por la cocirculación de diferentes genotipos. Se postula que, a pesar de la variación genética, existen limitaciones estructurales en las proteínas de cápside del HAV que le permiten mantener su estructura antigénica sin modificaciones. Sin embargo, se encontraron variantes virales con modificaciones vinculadas a sitios antigénicos, ya sea como parte de la mezcla de variantes de una población heterogénea o como secuencia predominante de un aislamiento clínico. El estudio de las variaciones genómicas, las restricciones evolutivas y los mecanismos involucrados podrían contribuir a predecir las características de futuros aislamientos y a definir las políticas sanitarias de control.

endemidad de estas infecciones¹ hasta que publicaciones más recientes^{2,3} sugirieran un cambio en la situación epidemiológica, con un corrimiento hacia una clasificación de endemicidad inter-

media. Sin embargo, la información oficial del Ministerio de Salud de la Nación reveló un importante incremento en el número de casos de hepatitis A comunicados en el país durante 2003, con respecto al año anterior.^{4,5}

Este virus pertenece a la familia Picornaviridae. Inicialmente y de manera provisional, en los comienzos de 1980 fue clasificado dentro del género *Enterovirus* debido a sus características biofísicas y bioquímicas. Posteriormente, el estudio más profundo reveló propiedades que lo distinguen de los enterovirus. En especial la caracterización genética y los análisis filogenéticos permitieron clasificarlo en un género independiente dentro de la familia, el de los hepatovirus. El virión contiene un genoma lineal de ARN de cadena simple, polaridad positiva, de aproximadamente 7.5 kb de largo. Como los otros genomas de la familia Picornaviridae, el del HAV se divide en tres partes: a) una región 5' no codificante covalentemente unida a la proteína viral VPg; b) un único marco de lectura abierto que codificaría todas las proteínas virales, con regiones designadas como P1—proteínas de cápside VP1, VP2, VP3 y VP4—, P2—proteínas no estructurales 2A, 2B y 2C— y P3—proteínas no estructurales 3A, 3C y 3D y proteína VPg— y finalmente c) una región 3' no codificante seguida por un segmento de poli A.⁶

Los estudios antigénicos identificaron diferentes epitopes ubicados en las proteínas de cápside VP1 y VP3. Los análisis de neutralización de distintos aislamientos de este virus mostraron la existencia de un único tipo antigénico. Esta estabilidad antigénica es probablemente la responsable de la inmunidad de por vida que genera la infección natural, que previene de subsecuentes reinfecciones sintomáticas. Esto facilitó el desarrollo de vacunas que se utilizan en todo el mundo. Los estudios de seguimiento de las campañas de vacunación mostraron recientemente evidencias de memoria inmunológica, 12 años después de su administración en adultos.⁷

A pesar de la estabilidad antigénica este virus muestra diversidad genética, ya sea en la comparación entre distintos aislamientos como en el análisis de un único aislamiento.

En primer lugar, la comparación de aislamientos virales provenientes de distintas regiones del mundo se utilizó para definir 7 genotipos virales que incluyen 4 grupos de virus aislados en el hombre (genotipos I, II, III y VII) y 3 de origen simiano (genotipos IV, V y VI). Este trabajo inicial de Robertson y col.⁸—basado en las secuencias de nucleótidos de un segmento limitado del genoma: 168 nt de la unión entre VP1 y 2A— fue de gran utilidad para la epidemiología molecular del HAV al permitir la identificación de fuentes geográficas o epidemiológicas de aislamientos virales en muchos de los trabajos realizados posteriormente. Pero en un trabajo publicado en 2002,⁹ nuestro grupo de investigación determinó que la robustez de los estudios filogenéticos sobre este virus se incrementa al extender la región genómica analizada a 248 nt. La confiabilidad de los análisis filogenéticos fue aun mayor cuando esta región fue reemplazada por 247 nt de la unión entre VP3 y VP1. Pero la mayor robustez en el estudio, evaluada mediante un análisis de *bootstrapping*, se logró al emplear conjuntamente las dos regiones, que sumaron en total 495 nt. Estudios posteriores¹⁰ mostraron la necesidad de utilizar regiones extensas en la genotipificación porque, como se detalla más abajo, los resultados podrían estar seriamente comprometidos con un secuenciamiento limitado. Los estudios epidemiológicos que tengan como objetivo la identificación de fuentes o cadenas de transmisión no pueden basarse sólo en la determinación del genotipo, especialmente en áreas geográficas como la que nosotros hemos analizado, en la que sólo detectamos un único subgenotipo circulante. Dentro de ese subgenotipo se observó diversidad genética entre los aislamientos, con presencia de agrupamientos entre las secuencias más relacionadas. En estos casos el uso de secuencias limitadas del genoma no dio soporte estadístico a los agrupamientos. La confiabilidad de las asociaciones sólo se logró cuando se analizaron regiones genómicas de mayor tamaño.

En segundo lugar, el análisis intrapoblacional de muestras individuales puso en evidencia la heterogeneidad genética que exhiben poblaciones del HAV de muestras clínicas y de pasajes realizados *in vitro* a partir de virus purificado por plaqueo.¹¹ En ese estudio se analizaron, por una parte, muestras de pacientes vinculados a un brote alimentario de HAV y, por otra, virus cultivado en el laboratorio a partir de una cepa citopatogénica que fue clonada por plaqueo y sometida a pasajes sucesivos en cultivo. El análisis me-

dante clonado molecular y secuenciamiento mostró heterogeneidad entre diferentes secuencias genómicas en cada muestra.

Para comprender la fuente de la variabilidad genética detectada en este virus se debe recordar que se trata de un virus con genoma ARN. Los virus ARN se caracterizan en general por una elevada frecuencia de mutaciones, en el orden de 10^{-3} a 10^{-5} sustituciones por nucleótido.¹² Esto se asocia con los niveles de error en el copiado de la enzima viral, una ARN polimerasa dependiente de ARN, en ausencia de mecanismos de corrección. La elevada tasa de mutación en estos genomas tiene como consecuencia que las poblaciones virales se presenten como una mezcla heterogénea de variantes genómicas que difieren en sus secuencias en, por lo menos, un nucleótido. Esta composición heterogénea de las poblaciones virales fue demostrada en varios ARN virus y retrovirus. Originalmente, a esta distribución genómica viral se le aplicó la denominación de *cuasiespecies*,¹³⁻¹⁵ pero otros autores consideran que se trata de poblaciones heterogéneas de mutantes que pueden abordarse con las herramientas de la genética poblacional sin recurrir al modelo de *cuasiespecies*.^{16,17}

Además del mecanismo de las mutaciones puntuales, los virus ARN siguen otros procesos que les confieren variación genómica, como el intercambio de material genético por recombinación.^{18,19} Estos intercambios genéticos se observaron también entre cepas de HAV. El proceso de recombinación que tiene lugar entre genomas de este virus se demostró mediante ensayos que involucran crecimiento de cepas o multiplicación de replicones de HAV en cultivo celular.²⁰⁻²² Trabajos recientes evidenciaron que estos procesos también se producen en poblaciones naturales de HAV, ya que se estableció la presencia de virus recombinante entre dos genotipos distintos (IB y VII) en una muestra clínica que no fue objeto de replicación *in vitro*.¹⁰ El proceso de recombinación requiere la coinfección con más de una cepa del virus en un mismo individuo. La cocirculación de diferentes tipos virales en una misma región geográfica, que se está reportando con mayor frecuencia, tal vez refleje el mayor relevamiento de estas infecciones realizado a nivel mundial.²³⁻²⁷ Más aun, la infección mixta de un mismo individuo—esencial para la recombinación—con dos cepas pertenecientes a los subgenotipos IA y IB fue comunicada por De Paula y col.²⁸ Este evento se ve favorecido por la alta endemicidad que las infecciones con HAV alcanzan en determinadas poblaciones alrededor del mundo.

La identificación por Costa Matioli y col.¹⁰ del aislamiento 9F94 como recombinante sólo pudo realizarse a partir de la secuenciación de una extensa región genómica que comprendió las zonas codificantes de las proteínas de cápside VP1, VP2 y VP3. Es decir que, tal como proponíamos en un trabajo anterior,⁹ los resultados de los análisis genéticos sobre el HAV resultan más robustos e informativos cuando se analiza una región genómica mayor que la inicialmente descrita para su genotipificación—168 nt de la unión VP1-2A—. La detección de recombinación en este virus pone un alerta sobre los estudios filogenéticos que se lleven a cabo, ya que la selección de la región genómica a analizar tendrá profunda influencia sobre los resultados obtenidos. Secuencias provenientes de distintos ancestros tendrán diferentes historias evolutivas.

Esta diversidad genética—que como ya dijimos se observa no sólo en estudios de tipo epidemiológico con la comparación de aislamientos provenientes de distintos individuos infectados sino también en el estudio de la infección de un único individuo—resulta sorprendente dada la gran estabilidad antigénica. El mantenimiento de la estructura antigénica sin modificaciones, sus causas y mecanismos despertaron el interés de distintos investigadores.

En ese sentido, Sánchez y col.²⁹ sostienen que existen limitaciones estructurales en las proteínas de cápside del HAV. Se basan en la observación de menores frecuencias de mutaciones no sinónimas en HAV que en otros picornavirus tales como FMDV y PV-1. En un trabajo posterior¹¹ estos autores señalan que la región codificante de VP1 analizada mostró mayor limitación en la variación a nivel aminoacídico que VP3. Durante los últimos años la comparación de las frecuencias de cambios sinónimos y no sinónimos se utilizó como herramienta para la detección de presiones selectivas y adaptación. Cuando un reemplazo aminoacídico ofrece una ventaja selectiva, la sustitución nucleotídica que lo origina se fija en mayor proporción que una sinónima; en cambio, si el aminoácido es deletéreo la selección purificadora reduci-

rá su fijación.³⁰ Las menores frecuencias de mutaciones no sinónimas en HAV parecen indicar por lo tanto que una fuerte selección negativa opera sobre el patrón de estas sustituciones, especialmente en VP1, evitando así que se produzcan ciertos reemplazos aminoacídicos. La existencia de fuertes restricciones evolutivas implicaría que la mayor parte de las mutaciones resultarían deletéreas y que por lo tanto sólo pocos patrones de cambio fueran experimentados. En estos casos, serían esperables altos niveles de evolución convergente o paralela.³¹

Dada esta mayor frecuencia de mutaciones sinónimas del HAV frente a otros virus y considerando que tales mutaciones pueden estar relacionadas con el uso diferencial de codones, algunos investigadores analizaron los codones utilizados por este virus. Así se determinó el empleo profuso de codones raros—definidos como aquellos con abundancia menor del 30% que el codón sinónimo más abundante— en localizaciones estratégicas.²⁹ Se postula que el uso de codones raros podría contribuir a mantener la estructura del ARN y de las proteínas, reduciéndose de esta manera su variabilidad. Estos y otros autores³² demostraron que el HAV tiene un desvío en el uso de codones que es mayor que en otros virus ARN, es decir que muestra una preferencia por ciertos codones sobre otros sinónimos. Se sabe que diferentes codones sinónimos son usados con diferente frecuencia en distintos organismos, diferentes tejidos y aun en distintos genes, lo que contribuye al control traduccional de la expresión génica. Se argumenta que ciertos codones son favorables para una traducción eficiente y por lo tanto menos propensos al reemplazo durante la evolución. Consecuentemente, regiones genómicas con abundancia en tales codones estarían sometidas a reemplazos nucleotídicos menos frecuentes.³³

A pesar de estas restricciones estructurales se describieron cambios no sinónimos vinculados con sitios antigénicos. Por un lado, algunos de los clones de las poblaciones analizadas por Sánchez y col.¹¹ mostraron sustituciones asociadas a sitios antigénicos previamente descritos en VP3. Cabe mencionar que estas mutantes estaban presentes aun cuando la secuencia consenso de la población se mantenía sin modificaciones. Esto parece indicar que un reservorio de variantes podría existir en las poblaciones virales a pesar de la conservación antigénica del consenso. También sorprende el hallazgo de una cepa viral, proveniente de un paciente infectado, que tiene una delección de 45 nt (15 aa) en la región codificante de VP1, que involucra algunos aminoácidos que fueron descritos previamente como parte de sitios inmunodominantes.³⁴

Se buscaron también otras características fenotípicas que pudieran correlacionarse con los cambios genotípicos. Distintos trabajos investigaron la existencia de una asociación entre la gravedad de la infección y las secuencias virales. La comparación de secuencias de genoma completo de cepas causantes de hepatitis fulminante con las de hepatitis autolimitadas (todas pertenecientes al genotipo IA) no encontró sustituciones nucleotídicas o aminoacídicas que se correlacionaran con las distintas formas de enfermedad.³⁵ Sin embargo, otro grupo de investigación informó correlación significativa entre hepatitis fulminante y genotipo viral distinto del IA.³⁶ Posteriormente, Fujiwara y col.³⁷ comunicaron el hallazgo de un menor número de variaciones en la región 5' no

codificante de virus aislado desde pacientes con hepatitis fulminante cuando fueron comparados con aislamientos de pacientes con hepatitis grave y no grave. Por otro lado, no encontraron correlación entre la secuencia de los 168 nt de la unión VP1-2A de aislamientos clínicos y la gravedad de la enfermedad hepática.³⁸ La asociación entre las secuencias nucleotídicas y las características de la enfermedad clínica es un tema controvertido. Debe recordarse que la participación de la respuesta inmune del huésped es importante en el mecanismo de patogenia de estas infecciones.⁶

Durante los últimos años el desarrollo de técnicas moleculares benefició el avance en el conocimiento de la epidemiología molecular del HAV y, más recientemente, en el comportamiento evolutivo de su genoma y proteínas. Se ha hecho evidente que, a pesar de su estabilidad antigénica, existen distintos mecanismos—mutaciones puntuales con generación de heterogeneidad poblacional y recombinación entre genotipos distintos— por los que el genoma viral no permanece estable, sino que por el contrario es objeto de múltiples modificaciones. El análisis de las estrategias que le permiten conservar su estructura antigénica a pesar de su variación nucleotídica resulta importante porque en esta conservación se basa la existencia de un único serotipo y la prevención mediante vacunación con inmunógenos de distintos subgenotipos. El estudio de las restricciones evolutivas y de sus mecanismos podría contribuir a predecir las características y el comportamiento de futuros aislamientos y a definir las políticas sanitarias de control. Esto impulsa los estudios moleculares que tiendan a describir con mayor acercamiento las poblaciones del HAV. El análisis más profundo y amplio de sus características genéticas y de su relación con el huésped facilitará también la comprensión de las diferentes manifestaciones patológicas que tiene este virus.

Recepción: 10/5/04 - Aprobación: 25/10/04

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

Bibliografía

- González J, Fay O, Canero-Velasco MC et al. Hepatitis A virus infection in children in Argentina: a pilot study. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1997;27:331-334.
- Tapia-Conyer R, Santos JI, Cavalcanti AM et al. Hepatitis A in Latin America: a changing epidemiologic pattern. *Am J Trop Hyg* 1999;61:825-829.
- Tanaka J. Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000;18S:57-60.
- Boletín semanal de notificaciones. Año 2002. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud. República Argentina.
- Boletín semanal de notificaciones. Año 2003. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud. República Argentina.



Más información en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía completa, full text y patrocinio.

Deseo recibir Salud(i)Ciencia

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

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

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

Expresión de p73 en relación con factores clínicos, patológicos y biológicos en tumores colorrectales

Linköping University, Linköping, Suecia



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siccsalud.com



Xiao-Feng Sun, Columnista Experta de SIIC
Associate Prof. Pathology, Department of Oncology, Institute of Biomedicine and Surgery, Linköping University, Linköping, Suecia

Abstract

Background: *The p73 can inhibit cell growth and induce apoptosis, indicating that p73 is a p53-like tumour suppressor. However, studies have shown that either loss of heterozygosity (LOH) or mutation of p73 is not a common genetic event in tumour development. Material, methods and results: Western blotting was used for confirming the specificity of the p73 antibody. p73 expression was evaluated by using immunohistochemistry in 58 normal colorectal mucosa samples, 221 primary cancers and 58 lymph node metastases. PCR-restriction fragment length polymorphism was used for determining LOH in 52 primary tumours. The results showed that the frequency and the intensity of p73 immunostaining were markedly increased from normal tissue to primary tumour and to metastasis ($p < 0.05$). p73 overexpression predicted a worse prognosis outcome ($p = 0.03$), even after adjustment for patient's sex, age, tumour stage, growth pattern, and differentiation ($p = 0.01$). There was no LOH in primary tumours. Conclusion: The expression of p73 protein was up-regulated during the development from the normal mucosa to primary and to metastatic tumours. Furthermore, the overexpression of p73 was a predictor of poor prognosis in colorectal cancer patients. However, LOH of the gene was not an important factor in colorectal cancer development.*

El gen p73 codifica una proteína que contiene dos polipéptidos distintos: α y β .¹ La proteína comparte más de un 60% de los aminoácidos con la región de unión al ADN de la p53, incluso todos los puntos vulnerables para mutaciones de p53 en tumores. La p73 también tiene 38% de identidad con el dominio de tetramerización de p53 y 29% de identidad con el dominio de transactivación.² La p73 puede inhibir el crecimiento celular e inducir apoptosis, lo cual indica que es un supresor de tumores del tipo de p53. Sin embargo, los estudios mostraron que la pérdida de heterocigotía (*loss of heterozygosity*, LOH) y la mutación de p73 no son eventos genéticos comunes en el desarrollo tumoral.³ Por el contrario, se encontró mayor expresión de p73 en varios tumores en comparación con el correspondiente tejido normal.⁴⁻⁸ La activación de un alelo silencioso o la expresión exagerada de p73 pueden contribuir con el desarrollo neoplásico. Aún no se sabe si la p73 es un gen supresor de tumores; su significado clinicopatológico no ha sido bien estudiado en pacientes con cáncer colorrectal.

En este estudio, evaluamos la expresión de p73 en tumor colorrectal primario, mucosa normal correspondiente y metástasis ganglionares con la finalidad de determinar si la p73 está involucrada en el desarrollo tumoral y si se asocia con los hallazgos clinicopatológicos y biológicos.

Pacientes y métodos

Pacientes

En total se estudiaron en el Departamento de Patología de la Universidad de Linköping, Suecia, 256 enfermos con adenocarcinoma colorrectal diagnosticado entre 1972 y 1996. Los pacientes fueron seguidos hasta el final de 2003; 103 enfermos fallecieron como consecuencia del tumor. A partir de los registros qui-

Resumen

Antecedentes: La p73 puede inhibir el crecimiento celular e inducir apoptosis, lo cual indica que es un supresor de tumores, del tipo de p53. Sin embargo, los estudios demostraron que la pérdida de la heterocigotía (*loss of heterozygosity*, LOH) o la mutación de p73 no es un evento genético común en el desarrollo tumoral. **Material, métodos y resultados:** Para confirmar la especificidad del anticuerpo p73 se utilizó inmunotransferencia. Mediante inmunohistoquímica se evaluó la expresión de p73 en 58 muestras de mucosa colorrectal normal, en 221 muestras de cánceres primarios y en 58 muestras de ganglios linfáticos metastásicos. Se usó reacción en cadena de polimerasa y estudio de longitud de fragmentos de restricción para determinar LOH en 52 tumores primarios. Los resultados mostraron que la frecuencia y la intensidad de fijación de p73 aumentaron significativamente desde la evolución de tejido normal a tumores primarios y a metástasis ($p < 0.05$). La expresión exagerada de p73 predijo un pronóstico más desfavorable ($p = 0.03$) aun después del ajuste por sexo, edad, estadio tumoral, patrón de crecimiento y diferenciación ($p = 0.01$). No hubo LOH en tumores primarios. **Conclusión:** La expresión de la proteína p73 estuvo aumentada durante el pasaje de mucosa normal a tumores primarios y a metástasis. Más aun, la mayor expresión de p73 fue un factor predictivo de pronóstico desfavorable en pacientes con cáncer colorrectal. Sin embargo, la LOH del gen no fue un factor importante en la aparición de cáncer colorrectal.

rúrgicos y anatomopatológicos se conoció el sexo, la edad, la localización de la neoplasia y el estadio Dukes de cada enfermo. La media de edad fue 70 años (intervalo, 34 a 93). Los tumores localizados a la derecha incluyeron neoplasias en colon ascendente y transversal; los de la izquierda fueron aquellos ubicados en colon descendente, colon sigmoide y recto. El patrón de crecimiento, la diferenciación, la infiltración inflamatoria y la necrosis fueron evaluados por dos investigadores. Mediante inmunohistoquímica se conoció la expresión de ras,⁹ p53,¹⁰ DCC¹¹ y Bax,¹² así como la mutación de MBD4¹³ y RIZ¹⁴ por estudio de secuencia de ADN, previamente realizado en nuestro laboratorio.

Métodos

Inmunotransferencia: El anticuerpo p73 usado es un anticuerpo policlonal de cabra (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, EE.UU.) contra un péptido de la región terminal COOH de la p73 β de origen humano; sin embargo, reacciona contra la p73 α y la p73 β de origen humano. Las proteínas de las líneas celulares de melanoma se separaron mediante electroforesis y luego se transfirieron a la membrana, que fue lavada en solución salina de fosfato con Tween (PBS-Tween) y luego incubada y bloqueada con leche. La membrana se incubó con el primer anticuerpo y, luego del lavado, se incubó con el segundo anticuerpo (DAKO, Carpintería, CA, EE.UU.). Finalmente, después del lavado, se agregó un reactivo ECL Plus con desarrollo de la membrana por exposición de la película, mostrando sólo una banda de 73 kDa (figura 1).

Inmunohistoquímica: Las secciones de bloques tisulares embebidos en parafina se desparafinaron con xileno y se rehidrataron. La actividad de la peroxidasa endógena se bloqueó con H₂O₂ al 0.5% en metanol. Con la finalidad de exponer los epitopes enmascarados, las secciones se incubaron con solución citrato (pH 6.0) a

Figura 1. Expresión de p73 en línea celular de melanoma, por inmunotransferencia. La proteína p73 puede verse a los 73 kDa.

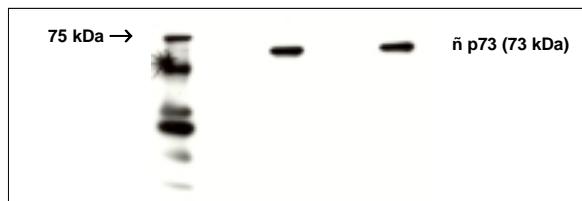


Figura 2. La frecuencia de expresión de p73 aumentó desde mucosa normal a tumor primario y a metástasis en ganglios linfáticos.

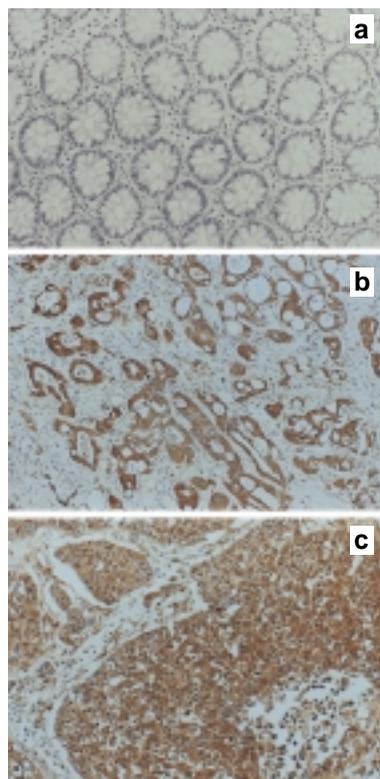
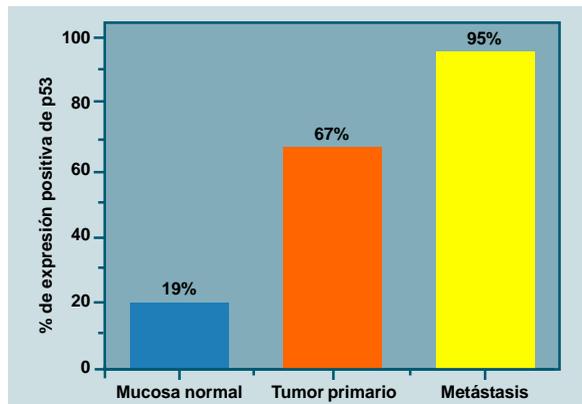


Figura 3. La mucosa normal no expresa la proteína p73 (a), las células del tumor primario correspondiente muestran fuerte expresión (b) y las metástasis correspondientes muestran fijación aun más marcada (c). Las secciones se tiñeron también con hematoxilina.

80°C durante 10 minutos y luego se dejaron a temperatura ambiente. Luego de un lavado con PBS-Tween-20, los cortes se trataron con polvo bloqueante (BioGenex, San Ramon, CA, EE.UU.) durante 10 minutos para suprimir la fijación basal inespecífica. Luego del lavado, el primer anticuerpo diluido 1:150 en el diluyente (Dako Co, Glostrup, Dinamarca) se aplicó a 4°C durante toda la noche. Posteriormente, las secciones se incubaron con anti-IgG de cabra producida en asno y marcada con biotina durante 30 minutos, seguido de ABC de cabra (Santa Cruz Biotechnology) por otros 30 minutos. La reacción de peroxidasa se efectuó con el agregado de solución de tetrahidrocloruro de 3,3-diaminobencidina al 0.05% (Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, EE.UU.) y H₂O₂ al 0.02% en

PBS durante 8 minutos. Luego las secciones fueron teñidas con una segunda tinción de contraste. La mucosa normal análoga, los tumores primarios y las metástasis ganglionares se tiñeron en la misma corrida de inmunofijación para evitar sesgo sobre el patrón e intensidad del teñido. En cada corrida con el primer anticuerpo o con PBS se incluyeron secciones que reaccionan con fuerza con el anti-p73, como controles positivos o negativos. En todos los procedimientos de fijación, los controles positivos mostraron una fijación manifiesta mientras que hubo ausencia completa de fijación en los controles negativos.

Las muestras fueron analizadas en forma independiente por dos patólogos que desconocían datos clínicos e histológicos. Con la finalidad de evitar artefactos no se contaron las células en los márgenes de las secciones y las regiones con morfología pobre. Se consideró expresión negativa en el caso de ausencia de células tumorales positivas y equívoca cuando hubo menos de 10% de células tumorales positivas.

Los casos positivos –con áreas de inmunorreactividad de más del 10%– se clasificaron como débiles, moderados y fuertes en virtud de la intensidad de fijación.

Pérdida de heterocigotía: Se extrajo el ADN del tejido tumoral; el ADN de muestras correspondientes de mucosa normal fue heterocigota. Los productos de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) se fragmentaron con Sty I (Fermentas, Vilna, Lituania), se controlaron en gel de agarosa al 3% y se compararon con el genotipo de mucosa normal.

Análisis estadístico: Se usó la prueba de chi cuadrado y el método de McNemar para determinar la significación de la diferencia en frecuencia de p73 entre muestras normales, tumor primario y metástasis, así como la asociación entre la expresión de p73 con otros factores clinicopatológicos. Se empleó el modelo de riesgo proporcional de Cox para estimar la relación entre la expresión de p73 y la supervivencia. Las curvas de descripción de supervivencia se computarizaron según el método Kaplan-Meier. Las pruebas fueron de dos colas y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 5\%$.

Resultados y discusión

Analizamos la LOH en 52 tumores primarios y ninguno de ellos mostró LOH.

Recientemente, Bengard y col. revisaron varios tipos de tumores, como cáncer colorrectal, gástrico, esofágico, hepatocelular, de mama, de cabeza y cuello, ovárico, renal, del sistema nervioso central, neoplasias hematológicas, melanoma y neuroblastoma y mostraron que la pérdida alélica (0.6% de 1 426 casos) y las mutaciones (20% de 1 049 casos) del gen p73 no son eventos genéticos principales en la carcinogénesis y el desarrollo tumoral. Todo indica que la p73 no funciona como gen supresor de tumores en la carcinogénesis.

En función de las similitudes clinicopatológicas, en el estudio actual, los casos con tinción negativa o equívoca se consideraron negativos, mientras que los casos con fijación débil, moderada o fuerte se agruparon como positivos. La frecuencia de expresión de p73 aumentó desde mucosa normal (19%) a tumores primarios (67%) y a metástasis (95%, figura 2). Aun en muestras apareadas, la frecuencia e intensidad de expresión de p73 estuvieron aumentadas desde tejido normal a tumor primario y metástasis ($p < 0.05$, figura 3). Estudios previos mostraron que la transcripción de ARN mensajero de p73 está aumentada en tumores en comparación con el tejido adyacente normal, inclusive en cánceres colorrectales,⁴ mama,⁵ vejiga,⁶ pulmón⁷ y próstata.⁸ En conjunto, estos resultados indican que la p73 puede estar involucrada en la aparición y agresividad de los cánceres colorrectales. Sin embargo, la activación de alelos silenciosos o la expresión excesiva de p73, podría contribuir más en la carcinogénesis que con la supresión del tumor.

La asociación de la expresión de p73 con variables clinicopatológicas se presenta en la tabla 1. La expresión de p73 se correlacionó con la edad avanzada de los enfermos ($p = 0.01$). No pudimos encontrar correlación entre la expresión de p73, sexo, localización, estadio Dukes, patrón de crecimiento, diferenciación, infiltración y necrosis ($p < 0.05$). Los pacientes con tumores p73 positivos tuvieron pronóstico significativamente más desfavorable respecto de los enfermos con tumores p73 negativos ($p = 0.03$, figura 4). En el análisis de variables múltiples, después del ajuste

Tabla 1. Expresión de p73 en relación con variables clinicopatológicas en pacientes con cáncer colorrectal.

Variable	Expresión de p73		P
	Negativa (%)	Positiva (%)	
Sexo			0.14
Masculino	35 (29)	87 (71)	
Femenino	37 (38)	60 (62)	
Edad (años)			0.01
< 70	44 (42)	61 (58)	
≥ 70	28 (25)	86 (75)	
Localización			0.74
Derecha	28 (31)	61 (69)	
Izquierda	42 (34)	83 (66)	
Estadio Dukes			0.27
A	8 (35)	15 (65)	
B	30 (43)	40 (57)	
C	20 (27)	53 (73)	
D	11 (31)	24 (69)	
Patrón de crecimiento			0.89
Expanding	26 (33)	53 (67)	
Infiltrante	39 (32)	83 (68)	
Diferenciación			0.07
Buena	1 (13)	7 (88)	
Moderada	53 (36)	94 (64)	
Escasa	6 (17)	29 (83)	
Mucinoso	11 (42)	15 (57)	
Infiltración			0.09
Débil	12 (24)	38 (76)	
Fuerte	37 (38)	61 (62)	
Necrosis			0.86
Débil	23 (32)	48 (68)	
Fuerte	26 (34)	51 (66)	

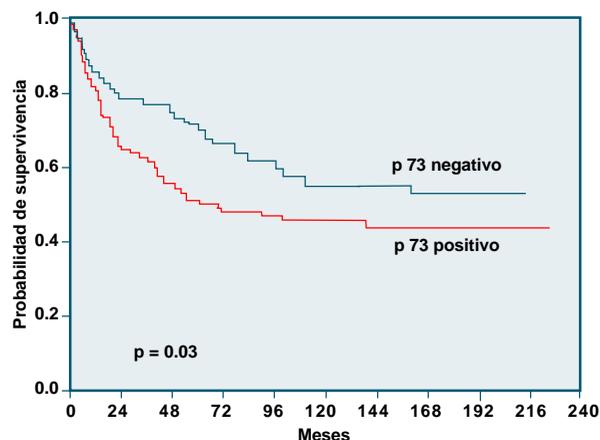
Tabla 2. Análisis de variables múltiples en relación con la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal.

Variable	Pacientes	Cancer Death Rate Ratio	P
Categoría	Nº	(IC 95%)	
Expresión de p73			0.01
Negativa	63	1.0	
Positiva	115	2.136 (1.191-3.831)	
Sexo			0.51
Masculino	98	1.0	
Femenino	80	1.182 (0.719-1.943)	
Edad (años)			0.03
< 70	92	1.0	
≥ 70	86	1.796 (1.057-3.052)	
Localización			0.46
Izquierda	107	1.0	
Derecha	71	1.206 (0.732-1.972)	
Estadio Dukes			< 0.0001
A	17	1.0	
B	62	1.916 (0.432-8.516)	
C	70	5.457 (1.295-22.98)	
D	29	26.905 (6.143-117.84)	
Patrón de crecimiento			0.02
Expanding	69	1.0	
Infiltrante	109	1.863 (1.1-3.155)	
Diferenciación			0.98
Buena/moderada	125	1.0	
Escasa	53	1.005 (0.611-1.654)	

según parámetros clínicos y patológicos, el significado pronóstico de la expresión de p73 se mantuvo ($p = 0.01$, tabla 2). Liu y col. también encontraron que la mayor expresión de p73, determinada por inmunohistoquímica, se relacionó con supervivencia más corta en pacientes con cáncer colorrectal. Guan y col. revelaron que la expresión de p73 se relacionó con la angiogénesis en carcinomas colorrectales. No encontró ninguna relación entre la expresión de p73, la diferenciación, el estadio, la localización y el tamaño.^{15,16}

En el estudio actual la expresión de p73 se correlacionó en forma positiva con la expresión de ras ($p = 0.01$). Más aun, en los pacientes con tumores ras positivos, la expresión de p73 predijo

Figura 4. Los pacientes con tumores p73 positivos tuvieron supervivencia más corta que aquellos con tumores p73 negativos.



en forma positiva peor evolución que la negatividad de p73 ($p = 0.02$). No encontramos correlación entre la expresión de p73 y la expresión de p53, DCC, Bax, mutaciones de MBD4 y RIZ. Recientemente, Petrenko y colaboradores encontraron que la p73 coopera con el ras en la transformación primaria de fibroblastos *in vitro* y en la inducción de fibrosarcomas derivados de MEF *in vivo* en ratones sin timo. Aunque la p73 comparte su estructura y composición funcional con p53, existe una diferencia significativa en el desarrollo de tumores.

En conclusión, la expresión de la proteína p73 es mayor durante la evolución de mucosa normal a tumores primarios y metástasis. Más aun, la expresión exagerada de p73 es un factor predictivo de pronóstico desfavorable en pacientes con cáncer colorrectal. Sin embargo, la LOH del gen no fue un factor importante en la aparición tumoral.

Recepción: 4/2/2004 - Aprobación: 25/2/2004

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

Bibliografía

- Kaghad M, Bonnet H, Yang A et al. Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancer. *Cell* 1997; 90: 809-819.
- Moll UM, Erster S, Zaika A. p53, p63 and p73-solos, alliances and feuds among family members. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1552: 47-59.
- Benard J, Douc-Rasy S, Ahomadegbe JC. TP53 family members and human cancers. *Hum Mutat* 2003; 21: 182-191.
- Sunahara M, Ichimiya S, Nimura Y et al. Mutational analysis of the p73 gene localized at chromosome 1p36.3 in colorectal carcinomas. *Int J Oncol* 1998; 13: 319-323.
- Zaika AI, Kovalev S, Marchenko ND et al. Overexpression of the wild type p73 gene in breast cancer tissues and cell lines. *Cancer Res* 1999; 59: 3257-3263.
- Yokomizo A, Mai M, Bostwick DG et al. Mutation and expression analysis of the gene in prostate cancer. *Prostate* 1999; 39: 94-100.
- Tokuchi Y, Hashimoto T, Kobayashi Y et al. The expression of p73 is increased in lung cancer, independent of p53 gene alteration. *Br J Cancer* 1999; 80: 1623-1629.
- Takahashi H, Ichimiya S, Nimura Y et al. Mutation, allelotyping, and transcription analyses of the p73 gene in prostatic carcinoma. *Cancer Res* 58: 2076-2077, 1998.
- Sun X-F, Ekberg H, Zhang H et al. Overexpression of ras is an independent prognostic factor in colorectal adenocarcinoma. *APMIS* 1998; 106: 657-664.
- Sun X-F, Carstensen JM, Zhang H et al. Prognostic significance of cytoplasmic p53 oncoprotein in colorectal adenocarcinoma. *Lancet* 1992; 340: 1369-1373.
- Sun X-F, Rütten S, Zhang H et al. Expression of the deleted in colorectal cancer gene is related to prognosis in DNA diploid and low proliferative colorectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1745-1750.
- Jansson A, Sun X-F. Bax expression decreases significantly from primary tumour to metastases in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 811-816.



Más información en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía completa, full text y patrocinio.

Estudios iberoamericanos relevantes descritos por sus mismos autores. Los trabajos fueron recientemente editados por prestigiosas revistas de la región y el mundo; SIIC las difunde por publicar investigaciones de autores iberoamericanos.

Las hiperintensidades de sustancia blanca predicen la atrofia cortical en enfermedad de Alzheimer

Aristides Andrés Capizzano

Servicio de RMI, Hospital Fernández, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

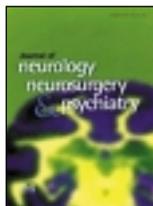
describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 75(6) 822-827, 2004

Buenos Aires, Argentina (especial para SIIC):

Las imágenes de resonancia magnética (RMI) cerebral de sujetos añosos muestran con alta prevalencia hiperintensidades en secuencias T2 en la sustancia blanca (HSB) cuyo significado biológico no está definitivamente establecido. Su sustrato anatómico es rarefacción axónica, gliosis y aumento del líquido intersticial.¹ Los pacientes con síndromes demenciales (Alzheimer, vascular) tienen mayor "carga" de HSB. La literatura es contradictoria en cuanto a la prevalencia y al correlato neuropsicológico de las HSB, lo que en parte se explicaría por el uso de distintos métodos para su cuantificación.

Desarrollamos un método de cuantificación objetiva de HSB por RMI para evaluar su prevalencia en pacientes con Alzheimer y controles, la correlación con otros cambios estructurales cerebrales y el correlato neuropsicológico de las HSB.

Se estudió una serie consecutiva de 81 pacientes con diagnóstico de Alzheimer probable (AP) por criterios NINCDS-ADRDA y 19 sujetos controles de edad comparable (CN) en el Instituto de Investigaciones Neurológicas "Raúl Carrea", de Buenos Aires. Los pacientes con comorbilidad neurológica fueron excluidos. Los sujetos fueron sometidos a evaluaciones neurológicas y neuropsicológicas completas. Se adquirió RMI tridimensional con secuencias ponderadas en T1, T2 y densidad protónica en equipo Signa de 1.5 T. Las imágenes se procesaron con el software BRAINS (MH-CRC, Iowa) que utiliza análisis discriminante para segmentar el cerebro en sustancia gris (SG), blanca (SB) y líquido cefalorraquídeo (LCR), asignando además los lóbulos cerebrales según coordenadas Talairach.² Las HSB fueron editadas manualmente sobre las imágenes. Los volúmenes de HSB fueron validados en un subgrupo de 10 pacientes contra el método semicuantitativo de Scheltens,³ obteniéndose una alta correlación entre ambos ($r = 0.94$, $p < 0.05$). Los análisis estadísticos se hicieron con regresión múltiple.



Los pacientes con AP leve o moderada-grave ($CDR \geq 1$) presentaron significativamente mayor HSB que los controles (prueba de Fischer: $p < 0.05$). Las HSB afectaron en primer término el lóbulo frontal (70%) seguido del parietal (22%), temporal y occipital. Los pacientes con hipertensión y diabetes tuvieron riesgo significativamente mayor de HSB ($p < 0.01$). El volumen de HSB fue el principal predictor del volumen de sustancia gris cortical ($\beta = -0.48$, $R^2 = 0.23$, $p < 0.001$), lo que explica el 23% de la varianza contra el 13% del puntaje en el MMSE. La única variable neuropsicológica asociada con HSB fue el puntaje de Buschke total, que mide memoria verbal.

La correlación entre HSB y atrofia cortical en AD fue informada anatomopatológicamente por Facio,⁴ quien propuso degeneración de la sustancia blanca secundaria a pérdida de neuronas corticales. Alternativamente, las lesiones que subyacen en las HSB pueden provocar degeneración retrógrada cortical, como se propone en demencia vascular.⁵ Ambos mecanismos podrían potenciarse en los casos de demencia mixta (degenerativa y vascular). La asociación entre factores de riesgo vasculares, HSB y atrofia cortical podría revelar subpoblaciones de pacientes con deterioro cognitivo pasibles de beneficiarse con tratamientos específicos. El uso de técnicas objetivas de cuantificación de volúmenes por RMI es imperativo para definir la participación de las HSB en síndromes demenciales.

Aristides Andrés Capizzano

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry

Biblioteca Biomédica SIIC: Ingreso, 2004

Indizada por: Index Medicus (Medline), ISI Current Contents (Web of Science), Excerpta Medica (Embase), SIIC Data Bases and all major databases.
<http://jnp.bmjournals.com/>

Cardiopatías implicadas en episodios de cardioembolismo neurológico

Ramón Pujadas Capmany

Médico, Jefe de Servicio, Hospital del Sagrado Corazón, Barcelona, España

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
International Journal of Cardiology, 95(2-3)129-134, 2004

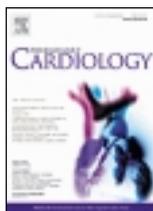
Barcelona, España (especial para SIIC):

El diagnóstico de infarto cerebral cardioembólico debe establecerse con rapidez, debido a la necesidad de anticoagulación y la creciente tendencia a instaurarla precozmente. Dada la descripción de posibles casos cardioembólicos en casi todas las cardiopatías, es importante establecer una graduación del riesgo entre ellas.

Presentamos los datos cardiológicos correspondientes a 402 pacientes con cardioembolismo neurológico, recopilados a partir del estudio prospectivo de 2 000 casos consecutivos de primer episodio de ictus. Los pacientes ingresaron durante las primeras 48 horas desde el ictus, se les practicó anamnesis, exploración física, analítica general con estudios de coagulación, radiología torácica, TAC craneana (completada con RMN cuando fuese necesario), ecografía Doppler de troncos supraaórticos (complementada opcionalmente con angiografía o angiorresonancia magnética), electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, y Holter ECG en caso de antecedentes arritmicos. Adicionalmente, se practicó ecocardiograma transefágico en caso de existir isquemia cerebral de causa inexplicada en menores de 60 años, así como en prótesis valvulares, endocarditis, patología del tabique interauricular y siempre que existiese la sospecha clínica de embolismo paradójico por documentarse flebotrombosis o embolia pulmonar durante los dos meses previos o posteriores al ictus.

Para establecer el diagnóstico de infarto cerebral de mecanismo cardioembólico se exigió el cumplimiento de los 6 criterios siguientes: (i) instauración aparentemente súbita del síndrome neurológico; (ii) ausencia de síndrome clínico lacunar; (iii) duración del déficit neurológico mayor de 24 horas; (iv) por TAC y/o RMN documentación de afeción cortical, con infarto isquémico cerebral > 15 mm; (v) ausencia de estenosis $> 50\%$ en los troncos supraaórticos ipsilaterales; y (vi) identificación de cardiopatía tradicionalmente asociada a riesgo embólico. Adicionalmente, se clasificaron como cardioembólicos los episodios de isquemia cerebral aguda transitoria (duración del déficit neurológico < 24 horas) que cumplieron los 3 criterios siguientes: (i) instauración aparentemente súbita del síndrome neurológico, (ii) ausencia de estenosis $< 50\%$ en algún tronco supraaórtico y (iii) identificación de una cardiopatía tradicionalmente asociada con riesgo embólico.

Entre 1 610 pacientes con un primer episodio isquémico cerebral, 402 (25.0%) cumplían criterios de cardioembolismo (347, infarto cerebral; 55, isquemia tran-



sitoria). Se documentó un patrón de riesgo cardioembólico tipo I (arritmia de riesgo sin cardiopatía estructural) en 89 de los 402 pacientes (22.1%), que en 88 casos fue fibrilación auricular del anciano. El patrón de riesgo cardioembólico tipo II (cardiopatía estructural de riesgo en ritmo sinusal estable) se documentó en 81 pacientes (20.2%), destacaron 59 casos de disfunción sistólica ventricular izquierda (24, miocardiopatía dilatada; 35, miocardiopatía isquémica), seguidos de calcificación densa del anillo mitral (14 casos), tumores cardíacos (4), prótesis aórtica (4), endocarditis (2), aneurisma del tabique interauricular con foramen oval permeable (2),

valvulopatía reumática mitral en ritmo sinusal (1), prolapso mitral (1), estenosis aórtica calcificada (1) y regurgitación mitral moderada con densa fibrosis valvular (1). En 8 de los 14 pacientes con densa calcificación del anillo mitral existía otra cardiopatía estructural asociada. El patrón de riesgo cardioembólico más frecuente fue el tipo III (arritmia de riesgo complicando a cardiopatía estructural), que afectó a 232 pacientes (57.7% del total de casos cardioembólicos); la arritmia predominante fue la fibrilación auricular (230 casos) y las cardiopatías estructurales más frecuentes fueron hipertrofia ventricular izquierda de origen hipertensivo (120 casos), cardiopatía reumática (49) y disfunción sistólica ventricular izquierda (13 casos de miocardiopatía dilatada y 19 de miocardiopatía isquémica).

En esta amplia serie, la primera causa de cardioembolismo fue la cardiopatía hipertrofica hipertensiva complicada con fibrilación auricular (120 casos) y la segunda, la fibrilación auricular aislada en pacientes ancianos sin cardiopatía estructural significativa (88 casos). Estos datos tienen importantes implicaciones sobre la indicación de anticoagulación preventiva en la fibrilación auricular.

Ramón Pujadas Capmany

International Journal of Cardiology

Biblioteca Biomédica SIIC: Ingreso, 12/2003

Indizada por: BIOSIS, Current Contents/Life Sciences EMBASE, Elsevier BIOBASE, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), Index Medicus.
<http://www.elsevier.com/wps/find/journalabstracting.cws>

Modificaciones del fenotipo inmunohistoquímico entre el tumor primario de cáncer de mama y su localización metastásica ganglionar axilar

Juan Rafael de la Haba Rodríguez

Oncólogo Médico, Servicio Oncología Médica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Cancer Investigation, 22(2)19-225, 2004



Córdoba, España (especial para SIIC):

El cáncer de mama es una de las patologías de mayor relevancia en la población femenina. Supone la principal causa de muerte por cáncer, y puede afectar en etapas relativamente tempranas de la vida. En nuestra provincia se diagnostican aproximadamente 300 nuevos casos anuales. Esto hace que el colectivo social afectado en forma directa o indirecta por esta enfermedad sea muy amplio, constituyéndose como problema sanitario prioritario.

Los avances acontecidos en los últimos años han sido organizados en diferentes frentes. Por un lado, la activación de los programas de diagnóstico precoz en nuestra provincia en marzo de 1999 comienza a dar resultados tras haber completado la primera vuelta. Por otro lado, el mejor conocimiento de los mecanismos moleculares que activan y regulan los procesos de oncogénesis y diseminación ha proporcionado nuevos factores predictivos de evolución de la enfermedad y respuesta al tratamiento. Ambos frentes han mejorado en nuestra provincia el estado al diagnóstico y la selección de mejores tratamientos, lo que en definitiva ha supuesto una mejora en la supervivencia.

En la actualidad, una parte importante de las decisiones terapéuticas se toman sobre la base de características inmunohistoquímicas que los servicios de anatomía patológica determinan en su actividad diaria. Así, desde hace años, la determinación de la expresión nuclear de receptores hormonales se ha convertido en fundamental para conocer no sólo el pronóstico sino también cuál es el tratamiento más adecuado para una determinada paciente. Más recientemente, aquellas pacientes con una sobreexpresión de Her-2 (*human epidermal receptor-2*) se benefician del tratamiento con anticuerpos dirigidos específicamente contra esta proteína de membrana. Sin embargo, a pesar de estos avances, los tratamientos tienen aún un porcentaje importante de fracasos.

Es bien conocido a nivel de laboratorio que las células tumorales experimentan cambios genotípicos, lo cual determina modificaciones en la regulación, expresión y función de las proteínas que expresa el tumor. Podemos, por tanto, esperar cambios en el fenotipo inmunohistoquímico durante el desarrollo y la diseminación del tumor. Esto puede tener importantes consecuencias clínicas, ya que puede ser una explicación para el fracaso de los tratamientos y para los diferentes resultados encontrados en los estudios realizados sobre estos nuevos factores pronósticos. El objetivo del presente trabajo es conocer estas modificaciones a nivel del fenotipo inmunohistoquímico. Estudiamos, por tanto, la correlación de la expresión entre la localización tumoral y la metastásica ganglionar de los marcadores que más se utilizan en la práctica clínica; *human epidermal receptor* (Her-2), receptor de estrógenos (RE), receptor de progesterona (RP), la oncoproteína supresora mutada p53, actividad proliferativa mediante la determinación de Ki67.

En la muestra estudiada, 41 de las 60 pacientes (68%) presentaron expresión

nuclear de receptores estrogénicos en el tumor primario. De éstas, dos pacientes (3.3%) mostraron pérdida de expresión a nivel de la localización metastásica ganglionar; diez (16%) presentaron descenso en la expresión y cinco pacientes (8.3%) mostraron un incremento en la expresión de receptores estrogénicos.

En cuanto a la expresión de receptores de progesterona, encontramos expresión en 38 de las 60 pacientes (63.3%). En ocho de ellas (13%) la expresión a nivel de la localización metastásica ganglionar se hace negativa, en otras cinco (8.3%) disminuye y en catorce casos (23%) la expresión de receptor de progesterona se incrementa.

En sólo dos casos para el estudio de receptores estrogénicos y en un caso para los de progesterona no hubo expresión en la localización primaria y sí la hubo en la localización metastásica. La actividad proliferativa se hizo mediante determinación de la expresión Ki67. Esta fue evidente en 51 de 60 (85%) tumores mamarios. De los nueve sin expresión, seis se hicieron positivos a nivel de su localización metastásica y 5 pacientes perdieron dicha expresión a nivel ganglionar.

Los cambios más importantes se encontraron a nivel de la expresión de p53. A nivel del tumor primario sólo 22 pacientes expresaban dicha proteína (36.6%). De las 38 que eran negativas, 12 expresaban la proteína en el estudio de la localización metastásica axilar.

Con respecto a la oncoproteína Her-2, encontramos una tendencia general al incremento en la expresión a nivel del ganglio metastásico. Así, 19 pacientes incrementan su expresión. Ocho de ellas, Her-2 + o ++ en el tumor pasan a ser Her-2 +++ en la localización metastásica y por tanto subsidiarias de tratamiento específico. También observamos lo contrario, es decir pérdida en la expresión, en este caso 4 pacientes Her+++ en la localización primaria eran negativas a nivel ganglionar. Si consideramos cambio significativo la pérdida total (de + a -) o la adquisición (de - a +) de expresión, encontramos este fenómeno en el 60% de las pacientes estudiadas.

Juan Rafael de la Haba Rodríguez

Cancer Investigation

Biblioteca Biomédica SIIC: Ingreso, 2003

Indizada en: BIOSIS, Chemical Abstracts, Current Contents/Clinical Medicine, Current Contents/Life Sciences, EMBASE/Excerpta Medica, Index Medicus/MEDLINE, INIST-Pascal/CNRS, Science Citation Index Expanded (SCIE), SIIC Data Bases and all major databases.

<http://www.dekker.com/servlet/product/productid/CNV>

Diversidad morfológica parasitaria de *Coccidioides* spp. en pacientes mexicanos

Bertha Muñoz

Química bacterióloga parasitóloga, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Tlalpan, México

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Journal of Clinical Microbiology, 42(3) 1247-1249, 2004



Tlalpan, México (especial para SIIC):

Coccidioides immitis y *C. posadasii* son agentes etiológicos de la coccidioidomicosis. Ambas especies son dimórficas, esto es, en su fase saprobia se encuentran como hifas formando artroconidios, los cuales se transforman en el huésped en esferulas/endosporas que corresponden a su forma parasitaria. La enfermedad se adquiere por la inhalación de artroconidios; sin embargo, en algunos casos se han observado hifas en especímenes humanos. Los factores que favorecen la presencia de estas estructuras aún no han sido bien reconocidos. En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias se realizó un estudio en 26 pacientes con coccidioidomicosis pulmonar, los cuales tuvieron cultivo positivo y en sus especímenes se observaron hifas y artroconidios en más del 50%, la mayoría asociados a esferulas con endosporas o sin ellas. Se realizó un análisis detallado de los datos y se encontró que las afecciones más frecuentes fueron la evolución crónica de la enfermedad, diabetes y presencia de cavidades. La coccidioidomicosis pulmonar presenta semejanzas con otras afecciones pulmonares, lo que facilita la confusión y el error tanto en el diagnóstico clínico como en el radiológico. México es un país con altos índices de tuberculosis y no es raro que esta enfermedad pulmonar se confunda con la micosis, lo cual se demuestra en este trabajo, en el que el diagnóstico inicial de todos los pacientes fue tuberculosis sola o asociada con otra afección pulmonar, y en el diagnóstico final sólo dos pacientes tuvieron tuberculosis asociada a coccidioidomicosis. Para el diagnóstico certero de esta micosis el estudio de laboratorio es vital, la

calidad de la muestra enviada debe ser adecuada y del sitio correcto. El producto que se analizó con mayor frecuencia fue el esputo, con resultados positivos sin necesidad de recurrir a procedimientos invasivos. Sin embargo, se debe considerar que existen otros hongos que crecen en forma micelial en el tejido del huésped, como los *Hyphomycetes*; otro ejemplo son las especies del género *Aspergillus*. Por lo tanto, para el diagnóstico de la infección, además de la microscopía, es recomendable contar con otras técnicas que complementen la identificación.

Reconocer esta morfología en los productos biológicos puede tener impacto en varios aspectos: 1) de riesgo, infiriendo que las hifas son las formas infectantes de *Coccidioides* spp., ya que pueden representar un peligro para el personal que manipula las muestras; 2) epidemiológico, por la posibilidad de la transmisión de persona a persona, y 3) para mejorar el diagnóstico, lo que influirá en el adecuado tratamiento y manejo del paciente.

Bertha Muñoz

Journal of Clinical Microbiology

Biblioteca Biomédica SIIC: Ingreso, 2004

Indizada en: Agrícola, Chemical Abstracts, Current Contents, Index Medicus, EMBASE, Microbiology Abstracts, Science Citation Index y SIIC Data Bases.

<http://jcm.asm.org>

S(i)C publica casos clínicos que incluyen la descripción de pacientes que por sus características clínicas, de diagnóstico, forma de presentación infrecuente, imágenes radiológicas o estudios histopatológicos demostrativos pueden resultar de interés para nuestros lectores.

Cáncer de pulmón en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1)

María F. Villafañe

Médica Asistente, Unidad 10, Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

■ Introducción

Desde hace algunos años, se ha detectado una mayor incidencia de neoplasias no marcadoras del sida en la población infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1). Dentro de éstas pueden citarse el carcinoma de células basales de la piel y el carcinoma escamoso de la región anal.¹ Teniendo en cuenta que el carcinoma de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos, no debe resultar sorprendente el hallazgo de casos de esta neoplasia en pacientes HIV-1 seropositivos, especialmente a partir de la prolongación de la expectativa de vida por el uso de la terapia antirretrovírica de gran actividad (TARGA). En el presente trabajo se analizaron de manera retrospectiva, las características epidemiológicas, clínicas, radiológicas, histológicas y la evolución de 4 pacientes HIV positivos con diagnóstico de cáncer de pulmón, asistidos en el Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz entre 1997 y 2003.

■ Observación clínica

Paciente 1

Varón de 31 años, adicto a drogas intravenosas (ADIV) e inhalatorias, fumador de 30 cigarrillos diarios desde los 18 años, etilista y heterosexual. Ingresó al hospital por presentar cefalea intensa, fiebre y hemiparesia faciobraquiocrural izquierda. Se efectuó serología para HIV-1 que resultó reactiva con un recuento de linfocitos T CD4+ de 48 células/μl, sin TARGA. La radiografía de tórax mostró una imagen de opacidad homogénea que ocupaba todo el lóbulo superior y vértice derechos, con un borde inferior convexo. La tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro mostró lesiones de aspecto nodular, límites netos y refuerzo periférico del contraste en región occipital izquierda y región parasagital derecha, con efecto de masa e importante edema perilesional compatibles con metástasis. La fibrobroncoscopia reveló una obstrucción total del bronquio del lóbulo superior derecho por una formación vegetante endoluminal de aspecto necrótico y color blanquecino. La histopatología de dicha lesión brindó el diagnóstico de carcinoma epidermoide semidiferenciado. Se inició radioterapia y falleció durante el tratamiento.

Paciente 2

Varón de 35 años, bisexual y fumador de 20 cigarrillos diarios desde los 15 años. Presentaba serología positiva para HIV-1, antecedente de toxoplasmosis cerebral y retinitis por citomegalovirus, con un recuento de linfocitos T CD4+ de 37 células/μl, sin TARGA. Consultaba por intenso dolor en región cervicobraquial derecha de 20 días de evolución. La radiografía de tórax mostró aumento de densidad en vértice derecho, con un borde inferior convexo. La TAC de tórax reveló que se trataba de una lesión nodular, bien delimitada, de 7 cm de diámetro localizada en el ápex derecho con necrosis central y adelgazamiento de la primera costilla debido a la extensión directa del tumor. Se efectuó punción biopsia percutánea dirigida con aguja fina, obteniéndose material cuyo estudio histopatológico reveló que se trataba de un adenocarcinoma poco diferenciado. Se indicó radioterapia, completando un total de 6 000 rad. A los 6 meses, reingresó al hospital en mal estado general, febril; en el examen físico se constató una tumo-

ración de rápido crecimiento en región dorsal de 15 x 10 cm, de consistencia duro-pétreo, adherida a planos profundos y de superficie eritematosa. Se realizó biopsia cuyo estudio anatomopatológico reveló metástasis de adenocarcinoma poco diferenciado. Falleció a las 72 horas de su ingreso.

Paciente 3

Varón de 38 años, ADIV, fumador de 30 cigarrillos diarios desde los 17 años. Con antecedente de infección por HIV-1, sin TARGA. Consultaba por fiebre, pérdida de peso de 7 kg, cefalea, mioartralgias, dorsalgia y dolor en miembro superior izquierdo de 45 días de evolución. Presentaba recuento de linfocitos T CD4+ de 24 células/μl. La radiografía de tórax evidenció una opacidad homogénea en lóbulo superior izquierdo. La TAC de tórax confirmó la existencia de una lesión homogénea, de bordes irregulares con osteólisis del primer arco costal. Se efectuó ecografía abdominal que reveló múltiples imágenes hepáticas hipocogénicas, compatibles con metástasis. Se realizó punción dirigida con aguja fina bajo TAC de la lesión torácica. El estudio histopatológico del material obtenido permitió arribar al diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar poco diferenciado. Se derivó al paciente a un centro de oncología ignorándose su ulterior evolución.

Paciente 4

Varón de 48 años, heterosexual, fumador de 20 cigarrillos diarios desde los 20 años, con serología reactiva para HIV-1 en 2001 en ocasión de episodio de neumonía por *Pneumocystis carinii*. A partir de ese momento, recibía TARGA con zidovudina, lamivudina y nelfinavir a dosis habituales con recuento de linfocitos T CD4+ de 729 células/μl y carga viral < 50 copias/μl. Consultó por dolor en hombro derecho de 10 días de evolución. En el examen físico se constató la presencia de dos nódulos subcutáneos localizados en la región lumbar derecha y glúteo izquierdo. La radiografía de tórax mostró velamiento a nivel del vértice pulmonar derecho. La TAC de tórax evidenció la existencia de una lesión apical en lóbulo superior derecho, con contornos espiculados, de 27 x 24 mm, conglomerado adenopático laterotraqueal derecho y adenomegalias precarinales. Se efectuó punción aspirativa con aguja fina de la lesión de vértice pulmonar cuya histopatología reveló el diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón. La tomografía de abdomen no mostró anormalidades. Se procedió a la resección quirúrgica de los nódulos subcutáneos cuyo diagnóstico histopatológico fue infiltración por adenocarcinoma primitivo de pulmón bien diferenciado (G1). El paciente recibió quimioterapia y radioterapia sobre pulmón y mediastino, continuando con el mismo esquema de TARGA. Un año después del diagnóstico de la neoplasia, con carga viral indetectable y CD4 de 351 células/μl, presentó un cuadro de foco neurológico. La TAC de cerebro reveló la existencia de múltiples lesiones compatibles con metástasis. Falleció a los 20 días del inicio de la sintomatología neurológica.

■ Discusión

Resulta difícil estimar con precisión la verdadera incidencia de cáncer de pulmón en la población HIV positiva debido a que la mayoría de los casos comunicados representan informes de casuísticas. Sin embargo, Braun y col.² señalan una incidencia 14 veces mayor de cáncer de pulmón en individuos infectados por el

Participaron de la investigación: Dr. Marcelo Corti, Jefe de División, Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz; Dr. Daniel Lewi, Servicio de Oncología Hospital Juan A. Fernández

Tabla 1. Características clínicas, histológicas e inmunológicas de 4 pacientes con cáncer de pulmón y sida.

	Edad	Sexo	Localización	Tipo histológico	CD4 +	TARGA
Caso 1	31 años	Masc.	Lóbulo superior derecho	Carcinoma epidermoide	48 cél/μl	No
Caso 2	35 años	Masc.	Lóbulo superior derecho	Adenocarcinoma	37 cél/μl	No
Caso 3	38 años	Masc.	Lóbulo superior izquierdo	Adenocarcinoma	24 cél/μl	No
Caso 4	48 años	Masc.	Lóbulo superior derecho	Adenocarcinoma	729 cél/μl	Sí

retrovirus. La mayor parte de los pacientes con carcinoma broncogénico son varones jóvenes con una media de edad de 41 años^{3,4,5,6} y con marcados antecedentes de consumo de tabaco, como los 4 pacientes que se describen. Kaplan y col.,¹ en una recopilación de 51 casos publicados en la literatura, señalan que todos los pacientes eran menores de 50 años y con antecedentes de tabaquismo el 90% de ellos.

El cáncer de pulmón en el contexto de la enfermedad HIV/sida se presenta con las mismas manifestaciones clínicas que en la población general o con diferentes síndromes paraneoplásicos asociados a esta neoplasia.⁷

Los hallazgos radiológicos no difieren de los de la población general e incluyen nódulos parenquimatosos, adenopatías mediastinales, masas hiliares y derrames pleurales. En este sentido, debe tenerse en cuenta que estas imágenes también pueden observarse en el contexto de las infecciones oportunistas que afectan a pacientes con sida. Desde el punto de vista radiológico los 4 pacientes que presentamos tenían lesiones localizadas en lóbulos superiores, con las características clínicas y radiológicas de los tumores del vértice pulmonar (tumor de Pancoast) con compromiso de la pared torácica e infiltración del plexo braquial. La metodología de diagnóstico tampoco difiere de la empleada en la población seronegativa para el retrovirus, aunque en estos pacientes el carcinoma de pulmón puede descubrirse ocasionalmente durante el curso de una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar realizada ante la sospecha de una infección oportunista.⁷ Tenholder y col.⁸ remarcan la importancia de obtener muestras de tejido pulmonar para confirmar la existencia de la neoplasia. En la serie de Sridhar y col.⁷ que incluyó a 19 pacientes, las muestras de biopsia fueron el único material que permitió confirmar el diagnóstico de la neoplasia en 7 de ellos. Por esta razón, es recomendable efectuar biopsia pulmonar transbronquial o punción dirigida con aguja fina en forma precoz en todos aquellos pacientes con nódulos

o lesiones focales que persisten luego de un adecuado tratamiento para infecciones oportunistas que puedan afectar a pacientes HIV positivos. En 3 de nuestros casos el diagnóstico se efectuó por la punción dirigida con aguja fina bajo TAC y en el restante, a través de la biopsia de la lesión endobronquial.

Desde el punto de vista oncológico, los pacientes se presentan con enfermedad avanzada como los 4 casos que se describen, en estadios III (loco-regional avanzado) o IV (con metástasis a distancia). Además, no se apreciaba la distribución habitual de los distintos tipos histológicos de la neoplasia broncopulmonar. En la población HIV positiva el adenocarcinoma constituye el tipo histológico predominante seguido por el carcinoma de células pequeñas y el carcinoma epidermoide.^{6,9,10} En la serie de Kaplan,¹ la variedad histológica predominante fue el adenocarcinoma en más del 50% de los pacientes, con sólo un 15% de carcinoma epidermoide. En 3 de nuestros pacientes el diagnóstico histopatológico fue de adenocarcinoma, y en el restante, carcinoma epidermoide.

Distintas series no muestran correlación entre los recuentos de linfocitos T CD4+ al momento del diagnóstico y la aparición de la neoplasia pulmonar.^{7,8} En la serie de Kaplan¹ la media resultó superior a 200 cél/μl y en la de Tirelli⁶ fue de 158 cél/μl. En nuestra serie la mediana fue de 42 cél/μl (24-729). Los 4 pacientes de esta serie tenían diagnóstico de sida al momento de la detección de la neoplasia. Sin embargo, si bien en 3 de ellos los niveles de linfocitos T CD4+ eran bajos al momento del diagnóstico del cáncer pulmonar y no habían recibido TARGA, el cuarto paciente se encontraba recibiendo esquema de terapia antirretrovírica con dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos más un inhibidor de la proteasa y presentaba buena respuesta clínica, virológica e inmunológica.

En conclusión, puede decirse que la asociación de cáncer de pulmón e infección por HIV-1 se caracteriza por afectar a sujetos jóvenes con marcados antecedentes de consumo de tabaco, predominio de adenocarcinoma sobre los otros tipos histológicos y por presentar, en la mayor parte de los casos, un curso agresivo con avanzado estadio clínico/oncológico en el momento del diagnóstico.

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



Más información en www.siicsalud.com:
bibliografía, full text y patrocinio.

Rinosinusitis micótica



Carlos D. Crisci
Departamento de Alergia e Inmunología, Clínica del Tórax, Rosario,
Argentina

■ Introducción

Las sinusitis micóticas integran el grupo de las sinusitis hipertróficas crónicas caracterizadas por mucosa sinusal edematosa con infiltrado inflamatorio de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos.¹ Su rasgo identificador es el aislamiento de hifas de hongos en las cavidades sinusales. Se reconocen cinco categorías básicas de rinosinusitis micóticas² que pueden ser diferenciadas entre sí a partir de los hallazgos histológicos y su presentación clínica. Tres de ellas son verdaderas infecciones invasivas: sinusitis necrotizante aguda, invasiva crónica y granulomatosa invasiva; y las dos restantes formas de rinosinusitis micóticas no invasivas son las denominadas: bola fúngica y la sinusitis alérgica micótica (SAM). Estas sinusopatías suelen ser resistentes al tratamiento convencional y plantean un verdadero desafío clínico.

Participó de la investigación: Dr. Gustavo Hadad, Departamento de Otorrinolaringología, Clínica del Tórax

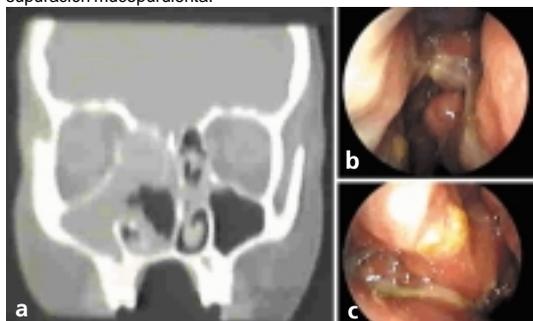
■ Caso clínico

Se presenta el caso de un sujeto adulto joven de 32 años que consultó por rinosinusitis hipertrófica de larga evolución, refractaria a la terapéutica habitual, asociada con asma persistente leve/moderada que no se controlaba adecuadamente con corticoides inhalatorios.

Los estudios revelaron:

- IgE total: 2 230 kU/l.
- Testificación de alergia: prick test positivo para alérgenos de *Alternaria* (+), *Cladosporium* (+++) y *Curvularia* (++++).
- Tomografía axial computarizada (TAC) de senos paranasales: proceso sólido expansivo frontoetmoideo-esfenomaxilar derecho con desplazamiento del tabique nasal.
- Rinofibroscopia: poliposis masiva de fosa nasal derecha con marcada supuración mucopurulenta.
- Biopsia sinusal con tinciones argénticas de Gomori y Grocott para la identificación de las hifas en la mucina alérgica: aislamiento

Figura 1. (a) TAC: proceso sólido expansivo frontoetmoideo-esfenomaxilar derecho con desplazamiento del tabique nasal. No se observa destrucción ósea. Rinofibroscopia: (b) poliposis masiva de fosa nasal derecha y (c) marcada supuración mucopurulenta.



to de *Curvularia* sp.

En las figuras se muestran los hallazgos de la rinofibroscopia y las imágenes de la TAC.

El paciente fue sometido a cirugía endoscópica, recibiendo corticosteroides sistémicos prequirúrgicos y luego esteroides tópicos nasales. Se administró profilaxis antibiótica luego de la cirugía, sin haberse registrado superinfección bacteriana. Si bien la evolución a corto plazo fue favorable, el sujeto presentó recidiva de su enfermedad sinusal micótica, debió someterse a nueva intervención quirúrgica durante el período de observación de dos años, e iniciar inmunoterapia específica con alérgenos del hongo aislado.

■ Discusión

El caso presentado permite revisar los diagnósticos diferenciales de las sinusitis micóticas.

1. Rinosinusitis micótica necrotizante aguda

Es la clásica infección micótica tisular invasiva en pacientes inmunocomprometidos por padecer diabetes, inmunodeficiencias, neoplasias, quimioterapia o estadía prolongada en cuidados intensivos. Frecuentemente comienza con una escara nasal que se extiende a la mucosa y tejido óseo adyacente. La anatomía patológica muestra necrosis generalizada con infiltrado de células gigantes, linfocitos y neutrófilos. Las tinciones específicas muestran hifas micóticas invadiendo la mucosa comprometida, los vasos sanguíneos o el hueso. Si bien cualquier hongo puede causarla, los organismos más comunes son *Aspergillus*, *Rhizopus* y *Mucor* spp. El tratamiento incluye desbridamiento quirúrgico urgente, antifúngicos intravenosos (anfotericina B) y corrección de la situación inmunosupresora predisponente, aunque el pronóstico es pobre.

2. Rinosinusitis micótica invasiva crónica

Es una variedad de infección micótica invasiva recurrente de menor capacidad necrotizante y de presentación menos fulminante. Los pacientes suelen ser inmunocomprometidos o diabéticos. La anatomía patológica, el tratamiento y el pronóstico son similares a los de la anterior.

3. Rinosinusitis micótica granulomatosa crónica

Esta rinosinusitis indolente afecta habitualmente a sujetos inmunocompetentes que presentan las características de una sinusitis crónica hipertrófica. Los hongos que invaden la mucosa están encapsulados y rodeados por granulomas, sin necrosis tisular ni infiltrado neutrofilico. El tratamiento consiste en resección de la mucosa y antifúngicos orales posoperatorios. El pronóstico es bueno.

4. Bola fúngica o micetoma sinusal

Es una acumulación extramucosa de numerosas hifas micóticas en degeneración que se presenta como una pelota en la cavidad de alguno de los senos. Habitualmente se asocia con cierto grado de inflamación crónica sinusal y fibrosis. La cirugía sinusal previa, una fistula orosinusal o la quimioterapia pueden constituirse en factores de riesgo para esta patología. La remoción quirúrgica de la bola fúngica y el tratamiento de la obstrucción sinusal asociada parecen ser curativas. Las drogas antifúngicas no están formalmente indicadas.

5. Sinusitis alérgica micótica

Desde el punto de vista clínico se distingue por la coexistencia de poliposis nasal y micosis no invasiva.³ La observación histológica del contenido de los senos revela la presencia de hifas micóticas en una matriz de eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden, que son los principales componentes de la mucina alérgica. Esta

mucina, material mucoso que rellena las cavidades sinusales, es espesa, compacta y de alta viscosidad, variando su tonalidad desde un color bronce hasta marrón o verde.^{4,5} Se estima que la prevalencia de la SAM varía del 4% al 8% con respecto al total de las sinusitis crónicas. Se presenta con mayor frecuencia en adolescentes o adultos jóvenes inmunocompetentes con antecedentes de atopía, y no existen diferencias significativas en la relación hombre:mujer. El 41% de los pacientes tiene historia de asma, mientras que el 84% presenta rinitis alérgica y sólo el 13% es sensible a la aspirina. La poliposis nasal está presente en casi el 100% de los casos, oscilando desde sutil hasta extensa; frecuentemente es unilateral debido a la afección generalmente focal de esta enfermedad. La acumulación prolongada de la mucina alérgica y el crecimiento de los pólipos conduce a la formación de cavidades (mucoceles) que pueden generar deformación, remodelamiento y erosión ósea. Los valores totales de IgE se encuentran elevados, a menudo superiores a 1 000 kU/L, y los niveles de IgE específicos para hongos se hallan prácticamente en todos los pacientes, coincidiendo con los resultados de los cultivos micóticos.⁶⁻⁸

La fisiopatología de la sinusitis alérgica micótica es aún incierta, aunque se postula que es similar a la de la aspergilosis broncopulmonar alérgica. Cuando un paciente alérgico inhala cierto tipo de hongos (hialohifomicosis y faeohifomicosis) se induce un cambio antigénico inicial en las superficies mucosas de la nariz. La persistencia del antígeno micótico y las subsiguientes reacciones alérgicas de tipo I (mediada por IgE) y de tipo III (mediada por complejos inmunes) producen una respuesta inflamatoria que lleva al edema tisular. Múltiples líneas de evidencia sostienen la hipótesis de que la producción de superantígenos microbianos, su persistencia y la respuesta del huésped son los componentes fundamentales que unifican la patogenia de varios trastornos inflamatorios crónicos de la mucosa respiratoria caracterizados por infiltración eosinofílica y linfocítica, entre los que se encuentran la enfermedad hipertrófica sinusal, la aspergilosis broncopulmonar alérgica y la sinusitis alérgica micótica.⁹

El tratamiento exitoso de la SAM debe tener en cuenta cada uno de los factores causales, incluyendo la condición atópica, exposición antigénica continua, obstrucción del ostium sinusal y la inflamación crónica.¹⁰

El pilar del manejo es la cirugía funcional endoscópica. Su objetivo fundamental es extirpar por completo toda la mucina alérgica y el material micótico residual, con el fin de eliminar o reducir el estímulo antigénico. Así mismo, debe mejorar el drenaje y ventilación de los senos paranasales afectados preservando la integridad de la mucosa y permitir el acceso posoperatorio a las áreas afectadas para realizar revisiones periódicas, limpieza, retiro de costras y remoción de detritus celulares, tratando de evitar la recurrencia.

Los esteroides sistémicos preoperatorios facilitan el procedimiento quirúrgico, disminuyendo el edema de la mucosa.

La terapia estándar para la SAM son los esteroides tópicos. La ventaja de administrar esteroides intranasales en el período posoperatorio es la producción de un efecto antiinflamatorio importante además de prevenir en forma efectiva la recurrencia local.

Los antibióticos pueden utilizarse como profilaxis, ya que habitualmente suelen coexistir infecciones bacterianas agregadas.

En la actualidad los antimicóticos sistémicos no son recomendados en forma habitual para la SAM debido a que el hongo se encuentra confinado en la mucina alérgica dentro de los senos paranasales y la proporción del agente antifúngico que penetra a la mucina es mínima, mientras que el papel que desempeñan los antimicóticos tópicos es aún incierto y continúa en investigación.

La inmunoterapia con antígenos micóticos específicos, administrada luego de la remoción quirúrgica de la masa micótica de los senos paranasales, puede resultar beneficiosa. Se postula que la implementación de la inmunoterapia fúngica disminuye el requerimiento de corticoides sistémicos, permite discontinuar tempranamente el uso de esteroides tópicos y minimiza las recurrencias en pacientes que cumplieron con el régimen durante tres o más años.^{11,12}

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



Más información en www.siicsalud.com:
bibliografía, full text y patrocinio.

 Los artículos aprobados que ingresaron durante el proceso de producción de este número y, por razones de espacio, no pudieron publicarse.

Los profesionales que deseen consultar los artículos completos pueden ingresar a las páginas de www.siicsalud.com que se indican debajo de cada resumen.

El sitio siicsalud es para uso exclusivo de los suscriptores.

Una transferencia difícil seguida de embarazo. Nuevas conclusiones a propósito de un caso

Roxana Napolitano, Columnista Experta de SIIC

Institución: Centro de Reproducción, Buenos Aires, Argentina.

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat040/04o07009.htm
Extensión aproximada: 4.5 páginas

Relación entre las infecciones hospitalarias y la mortalidad a largo plazo en cirugía general: estudio prospectivo

Miguel Delgado Rodríguez, Columnista Experto de SIIC

Institución: Universidad de Jaén, Jaén, España.

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat040/04921000.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Niveles de plomo en sangre en los niños que viven en hogares sustitutos

Esther K. Chung, Columnista Experta de SIIC

Institución: Alfred I duPont Hospital for Children and Thomas Jefferson Medical College, Filadelfia, EE.UU.

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat031/03513000.htm
Extensión aproximada: 5.5 páginas

Elevación de la troponina-I luego de la cateterización cardíaca en niños

Prince Kannankeril, Columnista Experto de SIIC

Institución: Vanderbilt University Medical Center, Nashville, EE.UU.

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat040/04o13000.htm
Extensión aproximada: 9 páginas

Radioterapia posoperatoria en queloides: experiencia de veintidós años

Massimo Caccialanza, Columnista Experto de SIIC

Institución: Institute of Dermatological Sciences of the University, Ospedale Maggiore, IRCCS, Milán, Italia

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat040/04o12000.htm
Extensión aproximada: 10 páginas

El verapamilo es el agente terapéutico óptimo para la enfermedad de Peyronie

Laurence Levine, Columnista Experto de SIIC

Institución: Department of Urology, RUSH University, Chicago, EE.UU.

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat039/04907033.htm
Extensión aproximada: 10 páginas

Revisión de fluoroquinolonas en las infecciones del tracto respiratorio

Heather J. Smith, Columnista Experta de SIIC

Institución: Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Manitoba, and Clinical Microbiology, Health Sciences Centre, Manitoba, Canada

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat040/04924002.htm
Extensión aproximada: 10 páginas

Investigación sistemática de tuberculosis

Graham H. Bothamley, Columnista Experto de SIIC

Institución: North East London Tuberculosis Network & Homerton University Hospital & St Bartholomew's and the Royal London School of Medicine and Dentistry, Londres, Reino Unido

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat035/04107001.htm
Extensión aproximada: 10.5 páginas

Trasplante de hígado de donante adulto vivo en pacientes con carcinoma hepatocelular. Consecuencias y resultados a largo plazo

Gabriel E. Gondolesi, Columnista Experto de SIIC

Institución: Recanati/Miller Transplantation Institute, Mount Sinai School of Medicine, Nueva York, EE.UU.

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat038/04521015.htm
Extensión aproximada: 6 páginas

Questionario nórdico de síntomas osteomusculares (QNSO), validez do instrumento como medida de morbilidad

Fernanda Amaral Pinheiro, Columnista Experta de SIIC

Institución: Universidade de Brasília, Brasília, Brasil

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat039/04906001.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Uso de algoritmos clínicos para mejorar el funcionamiento de las prácticas médicas en pacientes sometidos a nefrectomía radical

Phei Lang Chang, Columnista Experto de SIIC

Institución: Department of Surgery, Division of Urology, Chang Gung Bioinformatics Center, Chang Gung Memorial Hospital, Chang Gung University, Taipei, Taiwán

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat039/04810000.htm
Extensión aproximada: 7 páginas

Importancia de la vía aérea superior infantil en la patogénesis de algunos eventos potencialmente fatales y de muerte súbita infantil

Alistair Jan Gunn, Columnista Experto de SIIC

Institución: The Liggins Institute, University of Auckland, Auckland, Nueva Zelanda

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat036/04225001.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Niveles plasmáticos de endotelina incrementados en el hipogonadismo masculino y en el hipercortisolismo

Philip Kumanov, Columnista Experto de SIIC

Institución: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofía, Bulgaria

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat039/04913001.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Sarcoma mielóide: características clinicopatológicas y tratamiento

José Angel Hernández Rivas, Columnista Experto de SIIC

Institución: Hospital de Fuenlabrada, Madrid, España

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat040/04921001.htm
Extensión aproximada: 6 páginas

Violência familiar na gestação entre mulheres atendidas na rede pública de saúde da cidade do Rio de Janeiro, Brasil: magnitude, características e grupos de risco

Claudia Leite Moraes, Columnista Experta de SIIC

Institución: Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); Faculdade de Medicina da Universidade Estácio de Sá (UNESA), Rio de Janeiro, Brasil

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat039/04729009.htm
Extensión aproximada: 13 páginas

Lesão eritrocitária e ativação leucocitária como potenciais marcadores de risco de eventos cardiovasculares

Alice Santos-Silva, Columnista Experta de SIIC

Institución: Faculdade de Farmácia e Instituto de Biologia Molecular e Celular da Universidade do Porto, Oporto, Portugal

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat039/04913021.htm
Extensión aproximada: 11 páginas

Determinación de la masa de los compartimientos de reserva intercambiables de magnesio como un nuevo enfoque para evaluar las concentraciones corporales de magnesio

Christine Feillet-Coudray, Columnista Experta de SIIC

Institución: Institut National de la Recherche Agronomique, Saint-Genès-Champagnelle, Francia

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat039/04914004.htm
Extensión aproximada: 6 páginas

Imunodiagnóstico da neurocisticercose: avaliação de um antígeno obtido de cisticercos de *Taenia crassiceps*

José Mauro Peralta, Columnista Experto de SIIC

Institución: Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat040/04o13011.htm
Extensión aproximada: 5.5 páginas

Morfogénesis de *Trypanosoma cruzi* y amastigotes extracelulares

Anibal José Zaidenberg, Columnista Experto de SIIC

Institución: Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP, La Plata, Argentina

 **Artículo completo:** www.siicsalud.com/dato/dat040/04o06013.htm
Extensión aproximada: 15 páginas