

Aspirina en dosis bajas y complicaciones gastrointestinales

Low dose aspirin and gastrointestinal complications

Hospital Clínico "Lozano Blesa", Zaragoza, España



Angel Lanás Arbeloa, Columnista Experto de SIIC
 Jefe de Sección Aparato Digestivo, Hospital Clínico "Lozano Blesa", Zaragoza, España
 Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat044/05812021a.htm

Abstract

The use of aspirin is associated with a significant increase of gastrointestinal bleeding. This risk appears to be dose-dependent and although it is lower than the one observed with classical NSAIDs there is no risk-free dose. Risk factors are poorly described, although a previous history of peptic ulcer or complications as well as Helicobacter pylori infection seem to be the most relevant ones. Patients with one or more risk factors or those with poor health conditions requiring aspirin, should receive prophylaxis, although data concerning such issues is still scarce. The ideal prophylactic strategy has yet to be defined but proton pump inhibitors are the best option available and they are very beneficial in high-risk patients. H. pylori eradication could be a reasonable prophylactic alternative but more studies are needed to clarify the exact role H. pylori has and the population that would benefit from eradication.

Introducción

A pesar de que su comercialización comenzó en 1899, el ácido acetilsalicílico (AAS) o aspirina es una de las medicaciones más utilizadas, aunque apenas se lo utiliza como antiinflamatorio es –solo o en asociación con otros fármacos– una de las medicaciones más utilizadas como analgésico sin prescripción o de venta libre. Asimismo, la eficacia de las dosis bajas (< 300 mg) en el tratamiento y prevención de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular ha supuesto un gran incremento de las ventas de dicha dosis durante la última década. Irónicamente, en los años '20 la aspirina era comercializada resaltando que no presentaba efectos a nivel cardiaco, al contrario de lo que sucedía con otros fármacos comercializados en aquella época.

La aspirina, al igual que otros fármacos con acción antiplaquetaria, ejerce una acción protectora en la mayor parte de los pacientes con alto riesgo de padecer fenómenos oclusivos vasculares a nivel cardiaco, cerebral y periférico.¹ Sin embargo, no se conoce si la adición de otros fármacos antiplaquetarios podría aportar beneficios adicionales en alguna situación clínica.

A pesar de la clara evidencia del beneficio de la aspirina en la prevención de eventos tromboembólicos y de que tiene un perfil riesgo-beneficio favorable, su uso sigue siendo todavía subóptimo en los pacientes de alto riesgo, probablemente debido al riesgo de efectos adversos gastrointestinales.^{2,3} A diferencia de lo que sucede con otros antiinflamatorios no esteroides (AINE), la información disponible en cuanto a la toxicidad gastrointestinal asociada con el empleo de aspirina en dosis baja es más escasa. Si bien en términos relativos la

Resumen

La utilización de aspirina se asocia con incremento significativo de hemorragia gastrointestinal. Dicho riesgo parece ser dependiente de la dosis y, aunque es menor que el observado para antiinflamatorios no esteroides clásicos, no parece existir una dosis libre de riesgo. Los factores de riesgo no están totalmente definidos aunque la historia previa de úlcera o complicaciones y la infección por *Helicobacter pylori* parecen ser los más importantes. Si bien la información al respecto continúa siendo escasa debería ofrecerse profilaxis a aquellos pacientes con uno o más factores de riesgo o a aquellos pacientes que presentando mala salud requieran aspirina. Aunque la terapia profiláctica ideal está todavía por definirse, la mejor opción para la profilaxis parecen ser los inhibidores de la bomba de protones, especialmente beneficiosa en los pacientes de alto riesgo. La erradicación de la infección por *H. pylori* podría ser otra alternativa en la profilaxis aunque hacen falta más estudios que aclaren su papel exacto y en qué población debe aplicarse.

magnitud del problema es inferior a la observada con otros AINE, todavía es sustancial en términos absolutos.

La búsqueda de nuevas indicaciones de la aspirina en dosis bajas es un campo de intensa investigación. Estudios epidemiológicos recientes sugieren que la aspirina puede ser efectiva en otras patologías como el cáncer gastrointestinal.⁴⁻⁶ También se la asocia con menor incidencia de enfermedad de Alzheimer.⁷ Dos estudios aleatorizados a doble ciego publicados recientemente demostraron que la aspirina reduce de manera significativa la incidencia de adenomas colorrectales en pacientes de alto riesgo.^{8,9} Sin embargo, estos resultados positivos difieren de los obtenidos en otro estudio reciente que comparó la incidencia de cáncer en 29 470 individuos que tomaban aspirina en dosis bajas. En dicho estudio no se observó efecto protector de la aspirina durante un período de 9 años.¹⁰

Estos efectos terapéuticos recientemente descritos implican que el abanico de enfermedades en las que la aspirina puede resultar beneficiosa se amplía progresivamente. A pesar de ello, no hay que olvidar que no existe evidencia científica a favor o en contra de la utilización de aspirina para disminuir la mortalidad en pacientes de bajo riesgo.¹¹

Lesiones originadas por bajas dosis de aspirina

La asociación entre la ingesta de AINE y aspirina y la aparición de lesiones en la mucosa gastroduodenal y complicaciones gastrointestinales es ampliamente conocida. Existen diferentes factores de riesgo de gastropatía por AINE entre los que se incluyen el tipo de AINE y la dosis. Las dosis de aspirina utilizadas en la prevención de enfermedades cardiovasculares oscilan entre 75 y 300 mg diarios, es decir, dosis relativamente bajas que pueden crear una "falsa" impresión de que son seguras. Sin embargo, diferentes estudios demostraron que la aspirina –incluso administrada a bajas dosis– induce lesiones gastrointestinales, de forma similar a lo observado con otros AINE, si bien la magnitud de dichas lesiones parece ser diferente.

Los estudios en los que se ha realizado un control endos-

Recepción: 20/12/2004 - Aprobación: 26/8/2005

Participó en la investigación: Angel Ferrández Arenas, Doctor en Medicina y Cirugía. Hospital Clínico Universitario de Zaragoza e Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

Enviar correspondencia a: Angel Lanás Arbeloa. Servicio de Digestivo. Hospital Clínico "Lozano Blesa". Avda. San Juan Bosco 15, 50009 Zaragoza, España.

Tabla 1. Estudios epidemiológicos y endoscópicos que analizan el papel patogénico de *H. pylori* (Hp) en pacientes que toman aspirina en dosis bajas.

Tipo de estudio	Variable estudiada	Efecto de Hp en pacientes que toman aspirina en bajas dosis	Pacientes que toman AINE	Referencias
Epidemiológico	Hemorragia GI	↓ Riesgo de UG Sin efecto sobre UD	↓ Riesgo de UG Sin efecto sobre UD	40, 42
Epidemiológico	Hemorragia GI	↑ Riesgo en CagA+	↓ Riesgo en CagA+	48
Epidemiológico	Hemorragia GI	↑ Riesgo		33
Endoscópico	Lesión mucosa gastroduodenal	↑ Número de lesiones		13
Endoscópico	Lesión mucosa gastroduodenal	↓ Número de úlceras antrales (p = NS)		17

Abreviaturas: UG, úlcera gástrica; UD, úlcera duodenal, GI, gastrointestinal.

cópico demuestran que la ingesta de 300 mg/día de ácido acetilsalicílico durante 14 días induce la formación de Petequias, erosiones (< 3 mm de diámetro) o úlceras endoscópicas (\geq 3 mm de diámetro),^{12,13} que pueden estar presentes hasta en 60% de los pacientes al cabo de un mes de tratamiento.¹⁴ Valores similares se obtuvieron con 150 mg de aspirina.¹⁵ Otros estudios mostraron que la ingesta de 75 mg/día de aspirina induce hemorragia subclínica en la mucosa gástrica, sin que se desarrollen fenómenos de adaptación mucosa (descenso de la lesión con el tiempo) al observar que las tasas de hemorragia subclínica, medidas como concentración de hemoglobina en los lavados gástricos, se mantenían elevadas aun transcurridos 30 días del inicio de la terapia.^{16,17}

Observaciones indirectas, obtenidas de estudios prospectivos, a doble ciego y controlados con placebo, demostraron que el uso a largo plazo de aspirina en bajas dosis se asocia con mayor incidencia de úlceras gastroduodenales (10% frente a 2%).¹⁸ Cryer y Feldman¹⁹ hallaron que 10% de los pacientes que toman aspirina en bajas dosis (desde 10 a 300 mg/día) durante 12 semanas presentan úlceras gástricas demostradas endoscópicamente.

Sin embargo, las lesiones agudas tienen una relevancia clínica dudosa, cuando menos, ya que en la mayor parte de los casos no se asocian con síntomas y tampoco con lesiones más graves. Más importante desde el punto de vista clínico es la aparición de complicaciones como la hemorragia gastrointestinal, que puede poner en peligro la vida de los pacientes. Todos los estudios que evaluaron los beneficios de la administración de aspirina a bajas dosis en enfermedades vasculares oclusivas, demostraron un incremento significativo de la incidencia de hemorragia gastrointestinal. En cifras absolutas, el tratamiento con 100 mg/día de aspirina provocó hemorragia gastrointestinal evidente en 3% de los pacientes \geq 70 años frente a 0% en el grupo tratado con placebo.²⁰ De forma similar, un estudio de casos y controles que combinó los resultados de 9 estudios con aspirina en dosis entre 75 y 325 mg/día, demostró que la incidencia de hemorragia gastrointestinal era 1.5 veces mayor en el grupo de tratamiento con aspirina frente al grupo placebo,²¹ con una probabilidad mensual de hemorragia por 1 000 pacientes de 0-2.1.

En un estudio de cohortes llevado a cabo en nuestro medio, la incidencia de hemorragia digestiva tras el alta hospitalaria de pacientes con enfermedad cardiovascular fue de 1.2 casos por 100 pacientes/año a lo largo del seguimiento (que en este estudio fue de 45 ± 22 meses); lo que sitúa a la aspirina en un nivel inferior al visto con AINE clásicos, pero superior todavía al estimado con los nuevos inhibidores de la COX-2.²² En términos de riesgo relativo, la utilización de aspirina en las dosis más comúnmente prescritas en España hasta hace poco (200 mg/día) multiplicaba el riesgo de hemorragia digestiva alta por 2.4, riesgo 3 veces inferior al observado con AINE convencionales.²³

En un reciente metaanálisis que incluyó datos de 17 estudios epidemiológicos publicados entre 1990 y 2001 se confirmó que la aspirina aumenta el riesgo de complicaciones gastrointestinales. Dada la heterogeneidad existente entre los estudios analizados, los autores calcularon por separado el RR en estudios de cohortes, éste fue de 2.2 (95% IC: 2.1-2.4), y para los de casos y controles, en los que resultó de 3.1 (95% IC: 2.8-3.3).²⁴

Factores de riesgo

Durante la última década se publicaron numerosos estudios que han contribuido a esclarecer cuáles son los factores de riesgo que influyen en la aparición de gastropatía por AINE, y que son la edad > 60 años, historia previa de úlcera o complicación, uso concomitante de

dos AINE (incluyendo aspirina en dosis bajas), uso concomitante de corticoides o anticoagulantes, presencia de enfermedades concomitantes graves, etc. Paradójicamente, las evidencias disponibles acerca de qué factores son importantes en la aparición de complicaciones gastrointestinales en pacientes que consumen aspirina en dosis bajas son más limitadas.

Con los datos disponibles el principal factor de riesgo para la aparición de hemorragia digestiva alta (HDA) en pacientes en tratamiento con aspirina en dosis bajas es la historia de úlcera péptica o de HDA previa. Otro factor importante es el empleo concomitante de otro AINE. También se han propuesto otros factores como el consumo de alcohol, el empleo de antagonistas del canal del calcio, la edad o la presencia de enfermedades vasculares oclusivas, aunque se precisan más estudios que clarifiquen qué papel desempeñan.^{23,25,26} La infección por *Helicobacter pylori* es otro factor de riesgo importante, pero la magnitud de dicho riesgo todavía debe ser definida.^{23,26} La propia condición de padecer una enfermedad cardiovascular parece ser un factor de riesgo independiente para presentar hemorragia.²⁷

Como se mencionó, uno de los principales factores de riesgo de aparición de lesiones en el tracto GI en estos pacientes es el uso concomitante de otros AINE. En un estudio epidemiológico se demostró que si se añade aspirina en dosis bajas en pacientes que toman AINE el riesgo basal aumenta por un factor adicional de 3.1.²⁶ También se debe tener en cuenta que no todas las asociaciones entre AINE y aspirina son beneficiosas desde el punto de vista terapéutico. De hecho, se demostró *in vitro* que entre ibuprofeno y aspirina existe una interacción en la función plaquetaria, la cual no se observa con rofecoxib, diclofenac o paracetamol. En esta línea, un estudio reciente demostró que entre los pacientes que tomaban ibuprofeno junto con aspirina en dosis profilácticas (en este estudio, < 325 mg/día) la mortalidad por causas cardiovasculares fue significativamente mayor que en el grupo que sólo tomaba aspirina.²⁸

Un aspecto de interés fue conocer si todas las dosis se asocian con el mismo riesgo de hemorragia. Los datos obtenidos de estudios recientes señalan que no existe una escala de riesgo dependiente de la dosis, siendo el riesgo similar para todas las dosis utilizadas en la profilaxis cardiovascular,²⁹ sin que exista evidencia científica que apoye la reducción de las dosis de aspirina.³⁰ Estos datos difieren de los obtenidos en estudios más clásicos que sugerían que todas las dosis utilizadas en enfermedades cardiovasculares se asociaban a un incremento del riesgo de hemorragia digestiva, aunque éste aumenta conforme se incrementa la dosis (OR: 75 mg = 2.3; 150 mg = 3.2; 300 mg = 3.9).³¹

Igualmente interesante es la constatación de que las formulaciones de aspirina tamponadas o con cubierta entérica, que poseen similar actividad antiplaquetaria,³² se asocian con una disminución de lesiones agudas de la mucosa gástrica, pero no con una reducción del riesgo de lesiones mucosas duodenales ni de hemorragia gastrointestinal,³³ que es el punto de mayor relevancia clínica. En un metaanálisis reciente se evaluó si existían diferencias en cuanto al riesgo según el tipo de presentación. Para la presentación normal de aspirina el RR de complicaciones gastrointestinales fue de 2.6 (95% IC: 2.3-2.9); de 5.3 (95% IC: 3.0-9.2) para aspirina tamponada (con acidez neutralizada), y de 2.4 (95% IC: 1.9-2.9) para aspirina con cubierta entérica.¹⁵ De forma similar, en un estu-

dio de casos y controles se comprobó que el RR de complicaciones GI fue similar en pacientes que utilizaron aspirina con cubierta entérica (RR = 2.3; 95% IC: 1.6-3.2) que en los pacientes que utilizaron la presentación tradicional (RR = 1.9; 95% IC: 1.6-2.3).²⁹ Asimismo, un metaanálisis analizó el efecto de presentaciones de liberación retardada (4 298 pacientes de 5 estudios diferentes con dosis entre 75 y

1 500 mg diarios) y halló que las diferencias en presentaciones no se traducen en una disminución significativa el riesgo de HDA (OR: 1.93; 95% IC: 1.15-3.23).³⁰

El papel que la infección por *H. pylori* ejerce en la aparición de complicaciones es todavía controvertido, aunque evidencias recientes sugieren que la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de daño de la mucosa gastroduodenal en pacientes que toman aspirina en dosis bajas (tablas 1 y 2).^{14,19,26,34-39} Un estudio epidemiológico reciente específicamente diseñado para evaluar el papel que tiene la infección por *H. pylori* en estos pacientes determinó que esta infección es un factor de riesgo independiente de hemorragia gastrointestinal (OR: 4.7; 95% IC: 2.0-10.9).²⁶ En la misma línea, un reciente estudio de casos y controles que analizó la relación entre la infección por *H. pylori* y AINE (incluyendo aspirina en dosis bajas) en la aparición de complicaciones ulcerosas, comprobó que los efectos de *H. pylori* (en dicho estudio únicamente se incluyeron cepas CagA +) y aspirina en dosis < 300 mg eran compatibles con un efecto aditivo de ambos factores.³⁴

Estudios aleatorizados también confirmaron que la erradicación de *H. pylori* se asociaba con una reducción en la aparición de complicaciones gastrointestinales (tabla 2).^{35,40,41}

Prevención de la toxicidad gastrointestinal

La aspirina a dosis bajas es ampliamente utilizada en pacientes con enfermedades cardiovasculares y en aquellos de edad avanzada, que constituyen, *a priori*, poblaciones bien definidas de mayor riesgo para sufrir complicaciones gastrointestinales con el uso de AINE convencionales. En consecuencia, y siguiendo los estándares habituales, esta población debería recibir gastroprotección. Sin embargo, por paradójico que parezca, los estudios disponibles que hacen referencia a la definición de los factores de riesgo y a las terapias para reducir las lesiones o las complicaciones son abundantes para los AINE clásicos, pero muy limitados para el uso de aspirina en bajas dosis.

Con las evidencias disponibles, se considera que el paciente que tenga uno o varios de los factores de riesgo mencionados debería recibir profilaxis. De igual manera, la existencia de enfermedad grave concomitante puede ser motivo suficiente para añadir profilaxis gastroduodenal, pues una hemorragia, por leve que ésta fuera, podría poner en peligro la vida del enfermo.

La siguiente cuestión es definir cuál es la mejor estrategia para evitar complicaciones en los pacientes que toman aspirina en dosis bajas como profilaxis cardiovascular. Desafortunadamente no existen estudios que hayan respondido esta cuestión de manera adecuada. Basados en los datos disponibles para AINE convencionales, los inhibidores de la bomba de protones y el misoprostol deberían ser terapias adecuadas para este cometido. Sin embargo, otros antiseoretos y la eliminación de la infección por *Helicobacter pylori* podrían desempeñar también algún papel⁴²⁻⁴⁴ (tabla 3).

Prevención del daño mucoso agudo

En un estudio reciente se demostró que la administración de 100 µg/día de misoprostol reduce la aparición de erosio-

Tabla 2. Estudios aleatorizados y controlados que estudiaron el efecto de la erradicación de *Hp* en las complicaciones GI en pacientes tomando aspirina en dosis bajas.

Pacientes (n)	Variable estudiada	Duración	Resultados	Referencias
250	Prevención de HDA	6 meses	La erradicación de <i>Hp</i> fue similar a la terapia con omeprazol (1.9% vs. 0.9%; NS)	38
123	Riesgo de complicaciones (hemorragia, perforación u obstrucción)	12 meses	- La erradicación de <i>Hp</i> + lansoprazol fue superior a erradicación de <i>Hp</i> + placebo (índice de riesgo ajustado: 9.6, p = 0.008)	49
		24 meses	- Efecto observado tras 6 meses de tratamiento. Recurrencia de <i>Hp</i> en algunos pacientes ^a	
113	Riesgo de complicaciones (hemorragia o perforación)		- La erradicación de <i>Hp</i> reduce el riesgo en pacientes con historia de hemorragia ulcerosa	25

Hp = *Helicobacter pylori*; HDA: hemorragia digestiva alta.

^a Entre los 10 pacientes con recurrencia de complicaciones, 4 presentaron recurrencia de la infección por *Hp* y 2 habían tomado AINE previamente a la aparición de la complicación.

nes originada por 300 mg diarios de AAS en voluntarios sanos (OR: 0.18, 95% IC: 0.07-0.48) sin apenas efectos adversos.⁴⁵ Sin embargo, no hay datos del efecto profiláctico del misoprostol en pacientes de alto riesgo.

Los inhibidores de la bomba de protones pueden darse de forma concomitante a la aspirina, de hecho, en voluntarios sanos el omeprazol no interfiere con la actividad biológica de la aspirina a dosis de 125 mg.⁴⁶ En un estudio endoscópico se comprobó que el omeprazol en dosis de 20 mg/día reduce de manera casi completa el daño de la mucosa gastroduodenal originado por la toma de 300 mg/día de aspirina durante 14 días.¹² En un estudio diseñado de manera muy similar, el lansoprazol a dosis de 15 mg/día ofrece una protección significativa en los pacientes que toman aspirina en dosis de 300 mg/día, hecho que no se lograba con ranitidina a 300 mg/día⁴⁷ (tabla 4).

Los resultados obtenidos con anti-H₂ son al menos contradictorios, ya que en diferentes estudios no endoscópicos y en los que el daño de la mucosa gástrica se evaluó mediante la presencia de sangre en lavados gástricos, la administración de ranitidina a dosis de 150 mg/día redujo el daño mucoso inducido por aspirina.^{48,49}

Otra posibilidad de reducir las lesiones asociadas al consumo de AAS a dosis bajas es la de utilizar moléculas o presentaciones menos lesivas. Ya hemos comentado con anterioridad que tanto la preparación tamponada como la aspirina con cubierta entérica presentan el mismo riesgo de complicaciones gastrointestinales que la presentación clásica. El NCX-4016 es un compuesto derivado de la aspirina que además libera óxido nítrico. Por ello, no sólo inhibe (*in vivo* e *in vitro*) las ciclooxigenasas 1 y 2, y secundariamente la síntesis de prostanoïdes derivados de dicha actividad enzimática, sino que además ejerce otras acciones derivadas del óxido nítrico (NO). En esta línea, el beneficio que la liberación del óxido nítrico tiene en la reducción del riesgo de hemorragia digestiva en pacientes que consumen AINE (incluido AAS) ha sido previamente demostrado.²³ Asimismo, la liberación de NO tras la administración de este compuesto tiene importantes efectos antiescleróticos y antioxidantes en la pared arterial en un modelo experimental de hipercolesterolemia.⁵⁰

En un estudio reciente⁵¹ de grupos paralelos, aleatorizado y a doble ciego se evaluó la capacidad lesiva de la molécula NCX-4016 frente a la aspirina. En dicho estudio se evaluó la actividad antiplaquetaria de la molécula y las lesiones endoscópicas que originaba. Los resultados son francamente esperanzadores, ya que por un lado dicho fármaco mantiene las propiedades antiplaquetarias de la aspirina, dado que no se hallaron diferencias significativas entre ambos fármacos en la agregación plaquetaria ni los niveles de tromboxano B2 sérico pretratamiento y postratamiento. En segundo lugar, el daño mucoso endoscópico a los 7 días de tratamiento era significativamente mayor en el grupo de voluntarios tratados con AAS (dosis de 200 mg/12 h y 400 mg/12 h) que en los tratados con NCX-4016 (dosis de 400 mg /12 h y 800 mg/12 h), siendo en este último grupo similar al observado con placebo.

Son necesarios estudios que determinen si estos resultados se obtienen también en poblaciones de riesgo y cuál sería el costo del tratamiento, pero los resultados son alenta-

Tabla 3. Riesgo relativo de complicaciones gastrointestinales altas (hemorragia y perforación) y sitio de sangrado en pacientes que toman aspirina en dosis bajas.

Variable estudiada y tipo de estudio	RR	95% IC	
Complicaciones GI altas	Estudios de cohortes y estudios de casos y controles anidados	2.2	2.1-2.4
	Estudios de casos y controles no anidados	3.1	2.8-3.3
Lugar de sangrado	Global	2.1	1.8-2.5
	Gástrico	2.9*	2.5-3.2
	Duodenal	2.6*	2.2-2.9

*No se encontraron diferencias entre localización gástrica y duodenal como origen del sangrado (referencia 24).

Tabla 4. Eficacia de los diferentes fármacos en la prevención de las lesiones y de la hemorragia gastrointestinal en pacientes que toman aspirina en dosis bajas.

	Dosis-intervención	Lesión aguda gastroduodenal	Úlcera péptica	Hemorragia GI
Omeprazol	20 mg/día	+++ ^a	?	+++ ^a
Lansoprazol	15 mg/día	++ ^a	?	?
Ranitidina	150-300 mg/día	± ^a	?	?
Misoprostol	?	?	?	?
<i>H. pylori</i>	Erradicación	+ ^b	?	++ ^a

Eficacia: (±) controvertida; (+) ligeramente eficaz; (++) eficaz; (+++) muy eficaz; (?) desconocida.
Evidencia: ^aEstudios de intervención; ^bEstudios observacionales.

dores.

Prevención de complicaciones

Desde el punto de vista clínico son mucho más importantes las evidencias disponibles que hacen relación a la eficacia de estos fármacos en la prevención de complicaciones.

En un reciente estudio epidemiológico se comprobó que el omeprazol reducía en un 80% el riesgo de hemorragia digestiva asociada a la toma de aspirina. El grado de reducción obtenido con anti-H₂ era menor y similar al observado con la toma concomitante de nitritos²³ (tabla 4). Un estudio español prospectivo, abierto, en pacientes de riesgo con historia reciente de hemorragia digestiva, mostró una frecuencia muy baja de recidiva de la hemorragia en pacientes que tomaban omeprazol en dosis de 20 mg/día y aspirina en dosis de 200 mg/día durante un año de tratamiento.⁴⁰

En un estudio de mayor impacto se pudo comprobar que, tras 6 meses de tratamiento con aspirina a dosis de 80 mg/día, la frecuencia de recidiva de hemorragia en pacientes de riesgo que habían padecido hemorragia ulcerosa previa fue similar entre aquellos que habían tomado 20 mg/día de omeprazol como tratamiento de mantenimiento (probabilidad de hemorragia de 0.9%) y los que habían recibido sólo terapia de erradicación de la infección por *H. pylori* durante una semana (probabilidad de hemorragia de 0.9% y 1.9% respectivamente, 95% IC para la diferencia: -1.9 a 3.9%; NS).³⁵ Los datos sugieren que la erradicación puede ser suficiente en el paciente de riesgo que toma aspirina en esas dosis.

Esta conclusión ha sido recientemente puesta en tela de juicio en otro estudio a más largo plazo (12 meses). En ese estudio se pretendía establecer si en los pacientes que consumían aspirina a bajas dosis la erradicación era suficiente para prevenir las complicaciones gastrointestinales o era preciso continuar tratamiento con inhibidores de la bomba de protones tras la erradicación.³⁶ Para ello, se incluyeron 64 pacientes infectados por *H. pylori* con historia de complicaciones gastrointestinales asociadas al consumo de aspirina a bajas dosis y, tras la erradicación, fueron aleatorizados en 2 grupos, uno con tratamiento de mantenimiento con lansoprazol (30 mg/día) y otro con placebo. En los resultados obtenidos se observa una tendencia a la disminución de las complicaciones en el grupo tratado con lansoprazol respecto del grupo control (0 frente a 13.8%, respectivamente; $p < 0.05$). No obstante, el análisis detallado de los datos señala que de entre los pacientes que tienen recidiva de hemorragia, la mayoría había tenido una recurrencia de la infección o había tomado AINE en forma concomitante. De esta forma, parece que ambos estudios no son contradictorios, pero señalan que en el paciente de alto riesgo la erradicación y la

toma de un inhibidor de la bomba de protones puede ser la forma más adecuada de prevención.

Conclusiones

La utilización de aspirina se asocia con un incremento significativo de hemorragia gastrointestinal. Dicho riesgo parece ser dependiente de la dosis y, aunque es menor que el observado para AINE clásicos, no parece existir una dosis libre de riesgo. Los factores de riesgo no están totalmente definidos, aunque la historia previa de úlcera o complicaciones y la infección por *H.*

pylori parecen ser los más importantes. Si bien la información al respecto continúa siendo escasa debería ofrecerse profilaxis a aquellos pacientes con uno o más factores de riesgo o a aquellos pacientes que presentando mala salud requieran aspirina. Aunque la terapia profiláctica ideal está todavía por definir, la mejor opción para la profilaxis parece ser los inhibidores de la bomba de protones, especialmente beneficiosa en los pacientes de alto riesgo. La erradicación de la infección por *H. pylori* podría ser otra alternativa en la profilaxis, aunque son necesarios más estudios que aclaren su papel exacto y en qué población debe aplicarse.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».



Evaluación de nuevos agentes para el cáncer de páncreas

Evaluation of novel agents in pancreatic cancer

Centre for Oncology and Applied Pharmacology, Cancer Research UK
Beatson Laboratories, Glasgow, Reino Unido



T. R. Jeffrey Evans, Columnista Experto de SIIC
Senior Clinical Lecturer and Honorary Consultant, Centre for
Oncology and Applied Pharmacology, Cancer Research UK
Beatson Laboratories, Glasgow, Reino Unido
Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat044/05729034a.htm

Abstract

Carcinoma of the exocrine pancreas is the fourth commonest cause of cancer deaths in the UK. Most cases present with inoperable disease with a median survival of only a few months in patients with metastatic disease. Currently single-agent gemcitabine is the treatment of choice in patients with advanced disease. This review highlights the challenges in developing therapeutic strategies to improve survival in this disease and discusses the various combination chemotherapy regimens that have been evaluated. Exploiting our understanding of the biology of pancreatic cancer to design novel agents seems to hold the greatest promise in advanced disease.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat044/05729034i.htm

Introducción

El carcinoma de páncreas exocrino es la quinta causa más frecuente de cáncer y la cuarta causa de muerte por cáncer en el Reino Unido.¹ Los métodos terapéuticos convencionales, como cirugía, radioterapia y quimioterapia, ofrecen una expectativa de curación limitada con una tasa de supervivencia a 5 años inferior al 1% y con una mediana de supervivencia de pocos meses en pacientes con enfermedad metastásica.² De esta manera, el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento sistémico efectivas es una necesidad crítica para detener la progresión de la enfermedad.

El cáncer de páncreas responde muy poco a casi todos los regímenes quimioterapéuticos que utilizan un agente único. Antes de la introducción de la gemcitabina, las mejores tasas de respuesta se habían observado con 5-fluorouracilo (5-FU) (21% a 26%),^{3,4} ifosfamida (26%),⁵ epirrubina (22%)⁶ y cisplatino (21%).⁷ Los resultados de los regímenes quimioterapéuticos combinados han sido decepcionantes, con respuestas objetivas de tan solo el 10% cuando se utilizó una combinación de 5-FU con BCNU,⁸ 10% con 5-FU y mitomicina C,⁹ 14% con FAM (5-FU, doxorubicina y mitomicina C) o SMF (5-FU, estreptozotocina y mitomicina C) y del 17% con una combinación de una infusión continua de 5-FU, epirrubina y cisplatino.¹¹ Además, muchos de estos estudios fueron realizados antes de la introducción de métodos sólidos que permitieran evaluar las respuestas objetivas, tales como los criterios RECIST, y es posible que dichos estudios puedan haber resultado en mejores tasas de respuesta, obtenidas por lo general en ensayos no aleatorizados con pacientes seleccionados. Es más, antes de la introducción de la gemcitabina, el agente más estudiado era el 5-FU, considerado el fármaco de elección, aunque no se demostraron efectos importantes sobre los síntomas relacionados con la enfermedad ni sobre la supervivencia.¹² Sin embargo, dos estudios pequeños de la misma época que los anteriores habían demostrado una mejoría global de

Resumen

El carcinoma del páncreas exocrino es la cuarta causa más frecuente de muerte por cáncer en el Reino Unido. La mayor parte de los casos se presentan como una enfermedad inoperable con un promedio de supervivencia de solamente unos pocos meses en pacientes con enfermedad metastásica. En la actualidad la gemcitabina es el tratamiento de elección en los pacientes con enfermedad avanzada. En esta revisión se remarca la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que mejoren la supervivencia en esta patología y se discute la combinación de aquellos regímenes quimioterapéuticos evaluados previamente. El camino más prometedor para los estadios avanzados de la enfermedad parece ser el diseño de nuevos agentes terapéuticos que se obtengan de la profundización del conocimiento de la biología del cáncer pancreático.

la supervivencia con la quimioterapia combinada en comparación con la falta de tratamiento, lo que estimuló a los investigadores a continuar estudiando nuevas estrategias terapéuticas.^{3,14}

Criterios de valoración en el cáncer de páncreas

Los pasos tradicionales del desarrollo de las nuevas terapias oncológicas incluyen las tres fases de los estudios clínicos. En los estudios de fase I se determinan la dosis óptima y la posología del nuevo fármaco, sobre la base de pruebas de toxicidad, seguridad y análisis farmacocinéticos. Los objetivos de los estudios de fase II son establecer el nivel de eficacia de la droga en cuestión y compararla con las terapias de referencia analizadas en los ensayos de fase III.¹⁵ El criterio clásico de valoración de eficacia es la reducción objetiva del tamaño del tumor utilizando técnicas radiológicas basadas en imágenes anatómicas y no funcionales. Sin embargo, las valoraciones reproducibles y fiables del cáncer pancreático son generalmente difíciles de llevar a cabo en ausencia de metástasis a distancia. Los pacientes con metástasis mensurables –por ej. hepáticas– por lo general presentan mal estado general y pronóstico ominoso, de tal manera que quizá no sea ésta la población adecuada de pacientes sobre los cuales se pueda determinar la eficacia de un nuevo agente farmacológico. Es más, las bases estadísticas de muchos de los diseños de los ensayos clínicos de fase II se preparan en función de la detección de un umbral para la tasa de respuesta, generalmente del 20%, por encima del cual se garantiza su continuación en los ensayos clínicos de fase III. Sin embargo, desde que comenzaron a utilizarse criterios de valoración de respuesta más resistentes y técnicas radiológicas más apropiadas, muy raramente se han observado tasas de respuesta objetiva del 20% con un único agente quimioterapéutico durante el tratamiento del cáncer pancreático avanzado, por lo que los fármacos que quizás exhiban un efecto paliativo en esta enfermedad pueden ser abandonados durante la fase II debido a que se consideran “inactivos” a través de los criterios de valoración clásicos.

El concepto del efecto paliativo inducido por la quimioterapia sobre la sintomatología relacionada con la enfermedad fue introducido cuando varios regímenes con 5-FU fueron estudiados en los cánceres gástrico y pancreático y se cuantificaron las mejorías en el estado general, aumento de peso o los síntomas asociados con el tumor.¹⁶ Posteriormente se desarrolló la mejoría de

Recepción: 8/9/2004 - Aprobación: 1/8/2005

Enviar correspondencia a: T. R. J. Evans, Centre for Oncology and Applied Pharmacology, University of Glasgow, Cancer Research UK Beatson Laboratories, Garscube Estate, Switchback Road, Glasgow G61 1BD, Reino Unido.

la respuesta clínica como un método para evaluar el efecto paliativo de la quimioterapia, la cual fue definida como la valoración conjunta del dolor, estado general y aumento de peso,¹⁷ y un paciente que responde clínicamente es aquel que mejora sustancialmente estos parámetros. Utilizando estos criterios se demostró la efectividad de la gemcitabina en el cáncer de páncreas avanzado.¹⁷

Gemcitabina: el agente de elección en la enfermedad avanzada

La gemcitabina (difluorodesoxicidina, dFdC) es un análogo de nucleósido con un amplio espectro de actividad antitumoral, según lo observado en modelos preclínicos de tumores sólidos.^{18,19} La gemcitabina requiere la fosforilación intracelular, lo que resulta en la acumulación de trifosfato de difluorodesoxicidina (dFdCTP).²⁰ El dFdCTP compite con el trifosfato de desoxicidina (dCTP) por la incorporación al ADN, lo que a su vez inhibe la síntesis de éste.^{20,21} La gemcitabina también disminuye el conjunto de trifosfato de desoxinucleósidos, aparentemente por inhibir la reductasa ribonucleótida.²² El estudio inicial de fase II de la gemcitabina mostró que en un número de pacientes, incluidos algunos en los que no se había cuantificado una reducción sustancial del tumor, presentaron estabilización o mejoría de su estado general así como disminución del dolor y del consumo diario de analgésicos.²³ El efecto de la gemcitabina sobre los síntomas relacionados con la enfermedad fue posteriormente evaluado de manera formal en un estudio de fase II llevado a cabo en 74 pacientes, de los cuales 63 completaron un período de estabilización del dolor y fueron tratados posteriormente con gemcitabina.¹⁷ La respuesta de mejoría clínica, definida como disminución $\geq 50\%$ de la intensidad del dolor, disminución $\geq 50\%$ del consumo diario de analgésicos y mejoría $\geq 20\%$ en el índice de Karnofsky, sostenida al menos durante 4 semanas consecutivas, fue observada en 27% de los pacientes, con una mediana de duración de la respuesta de mejoría clínica de 14 semanas.¹⁷ La importancia de esta respuesta del 27% en un estudio no aleatorizado de fase II es poco clara. Sin embargo, estas observaciones permitieron el diseño racional de un ensayo de fase III para determinar el papel de la gemcitabina en el tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada.²⁴

En ese estudio aleatorizado de fase III,²⁴ 126 pacientes con síntomas de cáncer de páncreas avanzado completaron un período de inclusión para caracterizar y estabilizar el dolor y fueron asignados para recibir gemcitabina o 5-fluorouracilo en un bolo intravenoso semanal de 600 mg/m².

La medida de eficacia primaria, la respuesta de mejoría clínica, fue superior en los pacientes tratados con gemcitabina (23.8%) comparados con los pacientes tratados con 5-FU (4.8%, $p = 0.0022$).

Aunque la tasa de respuesta objetiva con gemcitabina fue de tan sólo 5.4%, este modesto valor fue suficiente para resultar en una mediana de supervivencia significativamente superior (5.64 vs. 4.41 meses; $p = 0.0025$), así como una supervivencia a 1 año del 18% en el grupo tratado con gemcitabina comparado con el 2% de los medicados con 5-FU. Sobre la base de este estudio decisivo, la gemcitabina es actualmente considerada el patrón de referencia para el cáncer pancreático avanzado, a pesar del hecho de que la dosis y la forma de administración del 5-FU utilizadas en dicho estudio no hayan sido las más adecuadas. De esta manera, todos los estudios de fase III que se realicen de ahora en más deben utilizar la gemcitabina como el grupo de tratamiento a comparar, y el criterio de valoración principal debe ser la mejoría en lo que queda de una mediana global de supervivencia peligrosa.

Estudios de combinación con gemcitabina

En un intento por lograr estrategias terapéuticas que mejoren la supervivencia general en el cáncer de páncreas avanzado, se han evaluado muchos nuevos agentes, únicos o en combinación con la gemcitabina. Se vio actividad de agente único con capecitabina, una fluoropirimidina oral, con una tasa de respuesta objetiva del 7%;²⁵ con el anticuerpo para el receptor del factor de crecimiento antiepidérmico IMC-C225²⁶ y con el virus oncolítico ONYX-015²⁷ (respuesta objetiva = 10%), este último en combinación con gemcitabina. También se llevaron a cabo numerosos

estudios de fase II con regímenes quimioterapéuticos combinados con dicha droga, de los cuales el más frecuentemente evaluado ha sido la asociación de gemcitabina con una fluoropirimidina, obteniéndose así tasas de respuesta de 12% a 29% con la asociación de 5-FU;²⁸⁻³⁰ 21% a 26% con 5-FU y leucovorina;³¹⁻³³ 19% con capecitabina;^{34,35} 22% a 33% con UFT,^{36,37} y del 17% con UFT y leucovorina.³⁸ Las tasas de respuesta de estas asociaciones son variables, aunque prometedoras. Sin embargo, la mediana de supervivencia general de estos pacientes es de 5 a 11 meses. En un ensayo aleatorizado de fase III de gemcitabina asociada con 5-FU comparada con gemcitabina sola en pacientes con cáncer de páncreas inoperable, demostrado mediante biopsia ($n = 327$), las respuestas objetivas fueron poco frecuentes en ambas ramas del tratamiento.³⁹ Aunque hubo mejoría de la supervivencia libre de progresión con el tratamiento combinado (3.4 vs. 2.2 meses; $p = 0.09$), no hubo mejoría en el criterio de valoración principal de la mediana de supervivencia general (6.7 meses para gemcitabina más 5-FU; 5.4 meses para gemcitabina sola; $p = 0.09$) y es improbable que los estudios ulteriores de esta asociación mejoren la modesta supervivencia de estos pacientes.³⁹

También se han obtenido respuestas objetivas con otros regímenes quimioterapéuticos combinados con gemcitabina, como la asociación con oxaliplatino (11% a 34%),⁴⁰⁻⁴² irinotecán (24%),^{43,44} taxotere (12% a 27%),⁴⁵⁻⁴⁷ cisplatino (9% a 26%),^{48,49} epirrubicina (20% a 25%),^{50,51} y se observaron tasas de respuesta similares cuando se asoció gemcitabina con raltitrexed (12%),⁵² tamoxifeno (11%)⁵³ o flutamida (15%).⁵⁴

Además, varios grupos de investigación informaron tasas de respuesta en estudios de fase II con regímenes que combinaron 3 o 4 drogas como G-FLIP (24% a 27%),^{55,56} gemcitabina con cisplatino y 5-FU (19% a 26%)^{57,58} y MCF (46%).⁵⁹ Sin embargo, la tasa de supervivencia de los pacientes incluidos en estos ensayos continuó siendo baja. Por otra parte, en una comparación aleatorizada de fase III ($n = 107$), la asociación de gemcitabina y cisplatino mostró tasas de respuesta objetiva superiores a la gemcitabina sola (26% vs. 9%; $p = 0.02$), así como una mejor mediana del tiempo de progresión (20 semanas vs. 8 semanas; $p = 0.048$), pero sin mostrar ninguna mejoría clínica ni sobre la supervivencia global.⁶⁰ En la actualidad se están llevando a cabo otros ensayos de fase III de regímenes combinados con gemcitabina.

Sin embargo, a pesar de las prometedoras tasas de respuesta observadas en los pacientes seleccionados en los estudios de fase II, ningún estudio de fase III demostró hasta el momento ventajas en relación con la supervivencia en comparación con gemcitabina asociada con otros fármacos. En dichas tasas de respuesta, cualquier superioridad observada que no mejore el beneficio clínico ni el índice de supervivencia global es de por sí cuestionable, dada la toxicidad adicional de estos fármacos dentro del contexto de una población de pacientes con tan mal pronóstico.

Si bien con tasas de dosis fijas de gemcitabina se observaron tasas de supervivencia prometedoras, comparadas con la infusión estándar de 30 minutos (8 meses vs. 5 meses, $p = 0.013$) y un incremento del doble de la concentración intracelular de trifosfato de gemcitabina en pacientes a los que se les había administrado dichas dosis fijas,⁶¹ es probable que profundizar nuestros conocimientos de la biología del cáncer de páncreas, nos permitirá diseñar terapias que mejoren la supervivencia en esta enfermedad.

Explorando la biología del cáncer pancreático

El carcinoma pancreático ductal resulta de la acumulación de mutaciones adquiridas. Se ha desarrollado un modelo de progresión que describe la carcinogénesis pancreática ductal: el epitelio pancreático ductal progresa desde estadios normales hasta distintos grados aumentados de neoplasia intraepitelial y cáncer invasivo.⁶²

Las mutaciones activas de los genes *ras* son las aberraciones genéticas más conocidas en humanos⁶³ y más del 85% de los cánceres ductales pancreáticos presentan una mutación activa puntual en el gen *k-ras* en estadios muy precoces de la aparición de la enfermedad.⁶⁴ También se inactivan varios genes supresores de tumores como el *p16* (95% de los casos),^{65,66} el *p53*, el *MADH4*,⁶⁷ y otras alteraciones genéticas menos frecuentes que continúan describiéndose en la actualidad.^{68,69}

Los mecanismos moleculares que vinculan los cambios

genéticos con la naturaleza agresiva de la enfermedad todavía se desconocen. Muchos estudios muestran que los cánceres ductales pancreáticos expresan en más muchos factores de crecimiento y sus receptores, como la familia del factor de crecimiento epidérmico,⁷³ el factor de crecimiento endotelial vascular,^{71,72} el factor de crecimiento fibroblástico⁷³ y muchas otras citoquinas como el factor de crecimiento transformador beta,⁷⁴ el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa)⁷⁵ y las interleuquinas IL-1,⁷⁶ IL-6⁷⁷ e IL-8.⁷⁸ La expresión de los factores promotores del crecimiento y la alteración de factores inhibidores del crecimiento pueden inducir angiogénesis, autosuficiencia de señales de crecimiento, elusión de la apoptosis y diseminación metastásica de las células tumorales.

Actualmente es factible la intervención terapéutica con agentes específicos dirigidos hacia estas alteraciones moleculares. Una de las primeras estrategias fue inhibir las vías activadas por el gen *ras* en el efector hacia el extremo 3' del gen que media la proliferación, la adhesión y la apoptosis celulares. Se requiere la farnesilación de las proteínas *ras* para su asociación con las membranas, la cual, a su vez, es crítica para las funciones biológicas de la célula.⁷⁹ La supresión de este paso, por inhibición de la farnesiltransferasa,⁸⁰ puede ser suficiente para anular la señalización celular y transformar la función de los genes *ras* activados constitutivamente en células tumorales. Sin embargo, no se observaron mejorías en la mediana libre de progresión o en la supervivencia global a los 6 meses o a 1 año cuando se utilizó la asociación de gemcitabina y el inhibidor de la farnesiltransferasa (FTI) tipifarnib en un ensayo clínico de fase III (n = 688).⁸¹ Pero es posible que los blancos determinantes de los FTI no sean proteínas *ras* y quizás incluyan otros polipéptidos además de las *ras*.⁸²⁻⁸⁴ Se identificaron más de 100 proteínas que tienen una secuencia "CAAX" que pueden ser potencialmente farnesiladas.⁸⁴ En la actualidad se han identificado al menos 3 proteínas cuya inhibición puede estar implicada en las acciones citotóxicas de los FTI y esto incluye al rhoB,⁸⁵ las proteínas centroméricas CENP-E y CENP-F⁸⁶ y las proteínas asociadas con la fosfoinosítido 3-OH quinasa de la vía AKT.⁸⁷ Por lo tanto, los blancos moleculares de los FTI, aunque poco claros, quizás incluyan algunas o todas las isoformas de las proteínas *ras*. Queda aún mucho por descubrir en cuanto a la farmacología molecular de los supuestos nuevos agentes para que éstos puedan ser evaluados adecuadamente en la práctica clínica.

Otro grupo de drogas con aplicación terapéutica potencial son

los inhibidores de la metaloproteínasa de matriz (MMPI), los cuales fueron diseñados para inhibir las enzimas degradantes fundamentales para la invasión de la célula cancerosa pancreática y quizá para la angiogénesis tumoral. Sin embargo, los resultados de los estudios preliminares han sido desalentadores,⁸⁸⁻⁹⁰ sin que se encontraran pruebas que avalen la asociación de marimastat con gemcitabina en comparación con gemcitabina y placebo,⁸⁴ además de una supervivencia inferior observada con BAY12-9566 solo en comparación con la gemcitabina sola.⁹⁰ Nuevamente, ha habido cierto grado de preocupación en cuanto a que el mecanismo de acción del marimastat no haya estado a la altura del diseño del ensayo clínico,⁹¹ ya que casi el 65% de los pacientes tenían enfermedad metastásica⁵⁹ y, en algunos de ellos, los procesos metastásicos se habían desencadenado completamente.

En conclusión, la gemcitabina se mantiene como el patrón de referencia para el tratamiento de los pacientes con cáncer de páncreas (exocrino) avanzado. Los nuevos agentes citotóxicos u otras asociaciones con gemcitabina pueden aportar modestos resultados sobre el control del tumor y posiblemente sobre la supervivencia general. La profundización de nuestros conocimientos sobre la biología de esta enfermedad con el fin de diseñar nuevas estrategias terapéuticas constituye un enfoque prometededor, pero se requieren ensayos clínicos cuidadosamente diseñados para evaluar adecuadamente estos nuevos agentes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

El autor no manifiesta «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com

bibliografía completa, palabras claves en castellano, keywords (inglés), especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor y artículo completo en inglés (*full text*).

Concentraciones de hierro en atletas de resistencia

Iron status in endurance athletes

Free University, Berlín, Alemania



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/dato/dat044/05829013.htm



Lothar Röcker, Columnista Experto de SIIC
External Professor for Physiology, Department of Physiology, Free University, Berlín, Alemania

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat044/05829013a.htm

Abstract

Numerous reports have described a poor iron status in endurance athletes (especially in females). However, the traditionally applied indicators of iron status may not truly reflect the iron status. Therefore the newly developed indicators for iron status (soluble transferrin receptor, reticulocyte indices or hypochromic red blood cells) should be applied to control iron status in endurance athletes.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat044/05829013i.htm

Resumen

Numerosos informes describen bajas concentraciones de hierro en los atletas de resistencia (especialmente en mujeres). Sin embargo, los indicadores tradicionalmente utilizados en la evaluación de los niveles de hierro podrían no reflejar claramente esta carencia. Por lo tanto, los recientemente descubiertos indicadores de las concentraciones de hierro (el receptor soluble de transferrina, los índices reticulocitarios y los glóbulos rojos hipocrómicos) podrían emplearse para controlar los niveles de hierro en los atletas de resistencia.

Recepción: 20/12/2004 - Aprobación: 10/5/2005

Enviar correspondencia a: Prof. Dr. Lothar Röcker. Institut für Physiologie, Animallee 22, 14 195 Berlín, Alemania.

portar el oxígeno, así como la función de otras enzimas. El hierro también participa del transporte de electrones en las mitocondrias, del metabolismo de las catecolaminas y de la síntesis del ADN. Además, el hierro ejerce una función central en la regulación de la respuesta inmune. El control homeostático del metabolismo del hierro es fundamental para llevar una vida normal, especialmente para los atletas de resistencia.

La deficiencia de hierro (DH) es la carencia nutricional más común en todo el mundo.^{2,3} La DH tiene efectos negativos sobre la salud, por ejemplo afecta la respuesta inmune, la regulación de la temperatura, las funciones cognitivas, el metabolismo energético y la capacidad laboral.⁴⁻⁶ La depleción del hierro a nivel tisular puede ser igual de importante que la reducción en la hemoglobina circulante (Hb). Existen distintos grupos de riesgo propensos a presentar DH o anemia por DH (embarazadas, niños, etc.). En particular, las atletas de resistencia son más susceptibles a padecer anemia por DH o DH.⁷⁻¹³ Sin embargo, en la literatura hay informes contradictorios.¹⁴⁻¹⁶ Por lo tanto, parece importante estudiar la influencia de la actividad física de resistencia sobre el metabolismo del hierro en este grupo de riesgo. No obstante, la valoración tradicional de las concentraciones de hierro (Hb, ferritina) a veces es difícil, en especial en este tipo de deportistas, debido a que la sensibilidad de estos parámetros no es suficiente o a que pueden modificarse con el ejercicio, independientemente de los niveles de hierro. Ninguna prueba de sangre periférica es del todo efectiva para descartar o confirmar DH en atletas de resistencia.

Hace poco se informó que el receptor soluble de transferrina (RST) es un indicador útil para el diagnóstico de DH.¹⁷⁻²⁰

Más recientemente, Thomas y Thomas²¹ aportaron un nuevo enfoque para el diagnóstico de la DH, particularmente de la DH funcional, a través de la determinación de dos factores hematológicos de referencia:

- la presencia de glóbulos rojos hipocrómicos (%HYPO) y
- la reducción del contenido de Hb en los reticulocitos (RCH).

El objetivo del presente artículo es actualizar los resultados de los estudios acerca de estos nuevos indicadores de los niveles de hierro en atletas de resistencia.

El receptor soluble de transferrina

El RST es una glicoproteína transmembrana que controla la captación celular del hierro de la transferrina y se encuentra presente en la superficie de todas las células del organismo a excepción de los glóbulos rojos maduros. La concentración sérica de RST refleja la masa total de receptor tisular y se correlaciona directamente con la actividad eritropoyética e inversamente con la cantidad de hierro disponible para dicha actividad (niveles de hierro funcional).¹⁷

La medición del RST demostró ser un marcador de la DH más sensible y específico en los ensayos clínicos que los marcadores tradicionales (ej: ferritina y hemoglobina).²²

Malczewska y col.²³ constataron que el índice RST/log ferritina es mejor que la ferritina para la detección de la deficiencia de hierro en los atletas. Schumacher y col.²⁴ estudiaron las consecuencias de distintos tipos de ejercicios físicos sobre el RST y no pudieron comprobar efecto alguno. En contraste con la ferritina, el ejercicio crónico o agudo no influye sobre este parámetro. Incluso luego de largas distancias de ejercicios de resistencia, la concentración del RST no se modificó.^{25,26}

La medición de RST para valorar la DH en atletas de resistencia podría ofrecer ventajas debido a que es un índice más confiable de la depleción de hierro que la determinación de ferritina y hemoglobina. Además, puede ser más útil que la ferritina para evaluar la efectividad del tratamiento con suplementos de hierro, ya que responde más rápido que la ferritina a esta terapia.^{19,27} Sin embargo, la doble función de este indicador como marcador de la eritropoyesis deficiente en hierro y también de la masa de la serie eritroide en la médula ósea²¹ limita su poder para identificar la DH funcional en condiciones de eritropoyesis hipoproliferativa.

Eritrocitos hipocrómicos e índices reticulocitarios

Las células eritropoyéticas requieren grandes cantidades de

hierro para la síntesis de hemoglobina. Si el hierro disponible no es suficiente, la concentración de hemoglobina en los reticulocitos y en los glóbulos rojos estará disminuida, lo que indica eritropoyesis con DH. En contraste con los marcadores bioquímicos, que miden el aporte de hierro a la médula ósea, RCH y %HYPO permiten la evaluación directa de la actividad de la médula ósea.²¹

Los analizadores hematológicos modernos cuentan los glóbulos rojos uno a uno en lugar de calcular los índices celulares promedios o los índices reticulocitarios (ej: la hemoglobina en los reticulocitos [RCH]).

Los glóbulos rojos hipocrómicos aportan información de la eritropoyesis deficiente en hierro. Debido a que el tiempo de vida de los glóbulos rojos es de 120 días, el %HYPO podría servir para la evaluación luego de varios meses y es un indicador tardío de la eritropoyesis deficiente en hierro, mientras que RCH es un indicador temprano de DH funcional. El significado de estos índices se describió en diferentes estudios con pacientes en hemodiálisis u otras enfermedades hematológicas.²¹ Los reticulocitos son las formas inmaduras de los glóbulos rojos y se liberan en sangre, donde circulan durante 1 a 2 días. Esto permite comprender mejor los niveles de hierro en los glóbulos rojos en desarrollo y provee información acerca de los niveles funcionales de hierro en el cuerpo.^{15,28}

La RCH y el %HYPO son superiores a los índices eritrocitarios y a la ferritina en el diagnóstico diferencial de la DH, con alta especificidad y sensibilidad.

Los nuevos marcadores RCH y %HYPO pueden obtenerse a partir de un recuento hematológico de rutina, con un incremento mínimo en los costos para quienes tienen acceso a los analizadores hematológicos de nueva generación. La determinación de %HYPO y de RCH es más rápida, más fácil y costo-efectiva si se la compara con la de otros parámetros bioquímicos como el RST, la ferritina y la CRP.

Estos nuevos indicadores hematológicos pueden ser importantes para evaluar las concentraciones de hierro en los atletas de resistencia. Sin embargo, se publicaron pocos estudios.

Ashenden y col.²⁹ postularon que el monitoreo de los parámetros reticulocitarios (ej.: RCH) puede emplearse para detectar eritropoyesis con deficiencia de hierro en mujeres atletas.

Fallon y col.³⁰ demostraron que en las carreras de larga distancia la estabilidad del sistema eritropoyético es notable. Resultados similares se obtuvieron en mujeres atletas luego de un maratón (Brechtel y col., publicación en proceso).

En conclusión, parece importante en los atletas de resistencia (en particular en las mujeres) el control varias veces al año de los niveles de hierro mediante los nuevos indicadores, para lograr que la salud y el desempeño en las pruebas sea óptimo. De esta forma se puede decidir si es necesaria la suplementación con hierro.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

El autor no manifiesta «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com
bibliografía completa, palabras claves en castellano, keywords (inglés), especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor y artículo completo en inglés (*full text*).

Epidemiología de la gonorrea con relación a las minorías étnicas

Epidemiology of gonorrhoea in relation to ethnic minorities



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siiisalud.com/dato/dat044/05714002a.htm

University Hospitals Coventry & Warwickshire, Coventry, Reino Unido



Satyajit Das, Columnista Experto de SIIC
Consultant Physician, University Hospitals Coventry & Warwickshire, Coventry, Reino Unido

Página del autor: www.siiisalud.com/dato/dat044/05714002a.htm

Abstract

Dynamically changing demographic, economic and cultural forces underlie the behaviours that directly determine the spread of sexually transmitted diseases. The incidence of sexually transmitted diseases is on the rise even in countries with strong economic and social welfare and health care infrastructures. The incidence of disease differs between ethnic groups exhibiting different social and cultural behaviour. Several studies have looked into the role of different risk factors in the transmission of gonorrhoea in different countries. This review covers the incidence of gonorrhoea in different countries and populations, and explores the interaction between different risk factors.

Artículo completo en inglés: www.siiisalud.com/dato/dat044/05714002i.htm

Resumen

Las fuerzas, demográficas, culturales y económicas –dinámicamente cambiantes– subyacen a las conductas sexuales que determinan directamente la diseminación de las enfermedades de transmisión sexual (ETS). La incidencia de ETS se encuentra en aumento, aun en los países con beneficios sociales y económicos sólidos e infraestructura de servicios de salud. La incidencia de las enfermedades difiere entre los grupos étnicos que muestran conductas sociales y culturales diferentes. Diversos estudios investigaron el papel de diferentes factores de riesgo en la transmisión de la gonorrea en distintos países. Esta reseña analiza la incidencia de gonorrea en diferentes países y poblaciones y la interacción entre los diversos factores de riesgo.

Introducción

La estimación exacta de la incidencia real de gonorrea se realizó en relativamente pocos países debido a la ausencia de sistemas de registro de alta calidad.¹ Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) proporcionó estimaciones globales de cuatro diferentes enfermedades de transmisión sexual (ETS) mediante una extensa revisión de los datos de prevalencia publicados y no publicados.^{2,3} Estos informes sugieren que hubo más de 62.2 millones de casos nuevos de gonorrea en adultos de 15 a 49 años en todo el mundo en 1995.¹ La gran mayoría se produjo en las naciones en vías de desarrollo, lo que refleja la distribución de la población (tabla 1).

Prevalencia

Después de una marcada declinación a mediados de la década del '80, las tasas de gonorrea en el Reino Unido se incrementaron sustancialmente en todos los grupos etarios desde 1995, con las tasas más altas en mujeres entre 16 y 19 años (figura 1) y hombres entre los 20 y los 24 años,^{4,5} de los cuales un porcentaje considerable correspondió a la transmisión homosexual. La gonorrea es la segunda enfermedad más frecuentemente comunicada en los EE.UU.,⁶⁻⁸ con 351 852 casos informados en 2002. Desde 1997, la comunicación de casos de gonorrea en Canadá se incrementó y el mayor porcentaje correspondió a mujeres entre 15 y 24 años y a hombres entre 30 y 39 años.⁹ En la misma época se notó un aumento de la gonorrea en Suecia, con el 80% de los casos en hombres.¹⁰ Entre 1998 y 2000, la gonorrea se incrementó marcadamente en Francia y principalmente afectó a hombres homosexuales en París.¹¹ Un importante aumento de las tasas de gonorrea se observó en Europa del Este,¹² en los nuevos estados independientes de la ex Unión Soviética, con las tasas más altas en Estonia, Rusia y Belarús (111, 139 y 125 por 100 000, respectivamente). En Israel, luego de un largo período de disminución, las tasas de incidencia comenzaron a aumentar en 1998.¹³ Este pa-

trón se asemeja al observado en un gran número de países europeos y, hasta cierto punto, al de los EE.UU. (figura 2). En los países del Báltico, la edad promedio de los pacientes afectados por una ETS se encuentra en disminución,¹⁴ mientras que en los del oeste del Pacífico, las mayores tasas estimadas de prevalencia para gonorrea (3% o más) se hallaron en Camboya y Papúa Nueva Guinea.¹⁵ En Australia, las tasas de gonorrea permanecieron estables entre 1997 y 2001.¹⁶ En África,¹² las tasas informadas de prevalencia de gonorrea entre las mujeres embarazadas fueron tan bajas como del 2% en Gabón, 3.1% en la República Centroafricana y del 7.8% en Sudáfrica. Los estudios realizados entre las personas sintomáticas mostraron una tasa de prevalencia de gonorrea del 5.7% en Benin,¹² 8.4% en Tanzania¹² y 17.1% en Malawi.¹⁷

Enfermedad con relación al origen étnico

Los estudios transversales basados en la población en EE.UU. demostraron tasas elevadas de gonorrea en afroamericanos,^{6,7} un ritmo más de 37 veces más alto con respecto a los blancos.⁷ En el Reino Unido, las tasas de gonorrea en Leeds,¹⁸ Birmingham¹⁹ y el sur de Londres^{20,21} fueron sustancialmente más elevadas en los residentes de raza negra, particularmente los negros de origen caribeño.^{22,23} El *Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance System Programme* (GRASP, 2003), del Reino Unido,⁴ y el *Gonococcal Isolate Surveillance Project* (GISP), de los EE.UU.,²² destacan la carga desproporcionada de enfermedad gonocócica entre las mismas minorías étnicas. Ciertos estudios^{18,20} sugirieron que las diferencias en la prevalencia de gonorrea en los grupos étnicos se produjeron después del control por factores tales como el nivel socioeconómico y el acceso libre al sistema de salud.

Mecanismo subyacente

Las razones para la distribución desigual de la gonorrea entre los grupos étnicos son complejas y multifactoriales y comprenden diferencias en la conducta sexual,²⁴⁻²⁶ el bajo nivel socioeconómico,¹⁹ el trasfondo cultural, el nivel de educación y la religión.²⁷

Las diferencias conductuales incluyen la demora en el inicio sexual, la adquisición infrecuente de nueva pareja, evitar parejas simultáneas y las relaciones sexuales no protegidas mientras hay síntomas.²⁷ Es de esperar que medidas como la búsqueda de atención temprana cuando se producen los síntomas, la pesquisa de rutina de ETS, la buena adhesión a la terapia y el cumplimiento

Recepción: 28/9/2004 - Aprobación: 19/7/2005

Participó en la investigación: Jonathan Ross, MD, FRCP, Department of GU Medicine, Birmingham, Reino Unido.

Enviar correspondencia a: Dr. Satyajit Das, Department of GU Medicine, Stoney Stanton Road, Coventry, CV1 4FH, Reino Unido.

Tabla 1. Incidencia estimada de gonorrea en millones de personas de 15 a 49 años para 1999.¹

Región	Mujeres	Hombres
Norteamérica	0.84	0.72
Europa occidental	0.63	0.49
Norte de África y Medio Oriente	0.68	0.79
Europa oriental y Asia central	1.81	1.5
África subsahariana	8.84	8.19
Sur y sudeste asiático	15.09	12.12
Este de Asia y Pacífico	1.68	1.59
Australia y Nueva Zelanda	0.06	0.06
Latinoamérica y el Caribe	4.01	3.26
Total	33.65	28.7

con la notificación a la pareja, reduzcan el período de infección.^{28,29}

Tanto las mujeres como los hombres negros de origen caribeño tienen relaciones sexuales más tempranamente en comparación con los blancos o residentes asiáticos en el Reino Unido.²⁵ Sin embargo, en otro estudio, las personas con nivel socioeconómico más bajo –tanto de raza negra como blanca– tuvieron un inicio sexual más temprano.³⁰ Warren y col.³¹ demostraron que los estudiantes de raza negra tuvieron más probabilidad que los de raza blanca de informar su experiencia sexual, si son sexualmente activos en la actualidad y si tuvieron cuatro o más parejas sexuales durante su vida. No obstante, ni el número de parejas ni la ausencia de uso de preservativos con parejas sexuales no regulares explican la mayor incidencia de ETS en los negros de origen caribeño, ya que las mujeres blancas tuvieron más parejas que las de raza negra y el uso de condones fue similar en ambos grupos.^{25,26}

Evans y col.^{25,26} también mostraron que las mujeres negras atendidas en una clínica de medicina genitourinaria informaron menor número de parejas sexuales en el último año con respecto a los hombres negros. Sin embargo, no hubo diferencias entre los hombres blancos y negros. Los episodios repetidos de gonorrea fueron más comunes en los individuos de raza negra, así como la concurrencia a los centros médicos en búsqueda de tratamiento, en comparación con los hombres blancos.³² Otros estudios sobre mujeres atendidas en clínicas de planificación familiar y ETS demostraron que las mujeres negras tuvieron menos conductas sexuales riesgosas

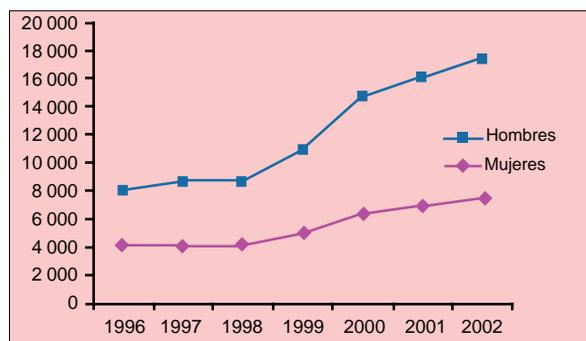


Figura 1. Tendencias en los diagnósticos recientes de gonorrea en el Reino Unido (1996-2002).

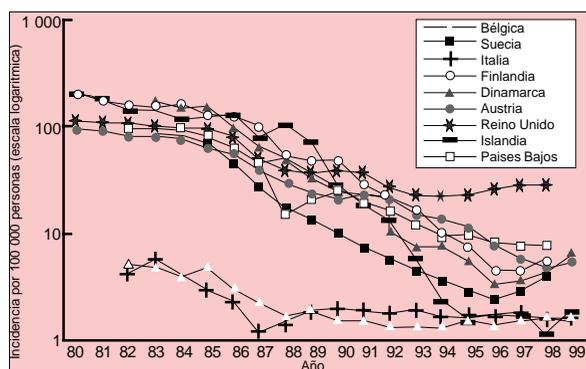


Figura 2. (Publicada en *Sexually Transmitted Infections* 2003 79:116-118, se reproduce con autorización de BMJ Publishing Group.)

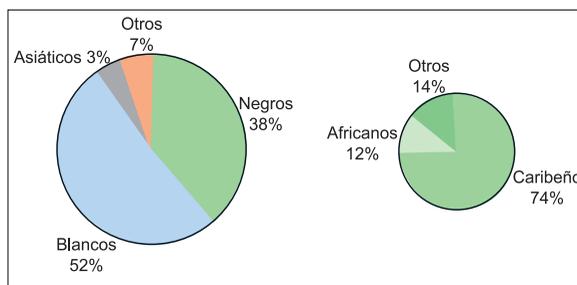


Figura 3. Porcentaje de diagnósticos recientes de gonorrea por grupo étnico, GRASP, RU, 2002.⁴

comparadas con las mujeres blancas, si bien presentaban tasas iguales o mayores de ETS.

La relación entre las tasas de ETS y el origen étnico se complica aun más por las diferencias en los vecindarios, la elección de parejas sexuales y las prácticas sexuales.³³⁻³⁵ La clase socioeconómica y el vecindario afectan la disponibilidad de servicios de salud y la utilización de éstos puede diferir de acuerdo con los grupos étnicos. Además, la composición de una población en una comunidad en particular puede incrementar la incidencia de ETS. La población joven con un alto índice mujer:varón es más frecuente entre los grupos de raza negra y otras minorías étnicas en comparación con los americanos blancos.³⁶ Si bien los individuos de raza negra tuvieron mayor probabilidad de tener más de un compañero sexual en el último año, también tuvieron mayor probabilidad de usar condones en su último contacto sexual^{26,37} y de haber cambiado su conducta sexual en respuesta a la epidemia de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).³⁷ Por ende, las diferencias en las conductas sexuales no explican completamente el riesgo incrementado de ETS entre los adolescentes afroamericanos³⁸ y las distintas conductas de riesgo no son absolutas en cualquier grupo étnico en particular.

Uniones sexuales

Las uniones sexuales (entre personas del mismo origen étnico) promueven la persistencia de la infección en el "grupo central" de mayor actividad sexual, pero al haber menos contactos por fuera del grupo central, se asegura la persistencia de la infección en la población en su conjunto.^{27,29} Estudios previos demostraron³⁹⁻⁴¹ que las mayores tasas de contactos sexuales en el "grupo central" y la "periferia" entre los afroamericanos en los EE.UU. facilitaron la diseminación de la infección en la población general afroamericana; mientras que la "segregación sexual" de los afroamericanos por parte de otros grupos étnicos provocó que las ETS permanecieran dentro de esta población. Los afroamericanos también tuvieron mayor probabilidad de vivir en áreas donde residían los miembros del grupo central y, por ende, mayor probabilidad de estar expuestos a la infección. Los adolescentes que mantienen relaciones sexuales con parejas de diferentes características crean "puentes" para las infecciones entre grupos distintos. Tales puentes se describieron entre hispanos y otros grupos étnicos en los EE.UU.⁴² Sin embargo, un estudio realizado en Seattle⁴³ encontró que el porcentaje de infección atribuible a estos puentes entre poblaciones es llamativamente pequeño debido a que la mayoría de la carga de enfermedad por gonorrea, tanto en subpoblaciones de alta prevalencia como de baja prevalencia, se debe a las uniones dentro de las subpoblaciones o a las relaciones con miembros de las subpoblaciones de alta prevalencia. Parece ser que estos puentes entre diferentes poblaciones representan un papel importante en la introducción de la infección entre las subpoblaciones pero una vez que la infección es introducida, la mayoría de la carga de la enfermedad puede atribuirse a las uniones dentro de la subpoblación.⁴⁴

Ross y col.⁴⁵ demostraron que los hombres negros de origen caribeño en Birmingham, Reino Unido, que vivían con sus padres hasta los 16 años, residían en la misma ciudad, pueblo o aldea por al menos 5 años o se casaban con su pareja tuvieron menor riesgo de infección. El aumento en la frecuencia de relaciones sexuales no se asoció con un riesgo incrementado de infección. Los individuos cuyas parejas no eran de origen negro caribeño tuvieron mayor riesgo de contraer

gonorrea y aquellos que informaron que sus parejas tenían ascendencia india también tuvieron riesgo incrementado. Por ende, la interacción con otros grupos étnicos además de la segregación sexual y vivir con la familia en el mismo pueblo o ciudad puede tener un papel importante.

Demografía del grupo central

Las características demográficas del "grupo central" y de la población "puente" pueden ser heterogéneas y variar entre diferentes países en distintos momentos. Estudios en Tailandia y Camboya mostraron que una gran proporción de hombres con distintas actividades laborales tales como camioneros, policías y militares tienden a funcionar como puente entre las prostitutas y sus esposas o novias.^{46,47} Las trabajadoras sexuales actúan como el grupo central principal en estas áreas. En Israel, durante los últimos años, la población de prostitutas aumentó debido al mayor número de trabajadores extranjeros provenientes de países con tasas más altas de gonorrea.¹³ Mientras que el aumento en la actividad sexual y las conductas de riesgo son responsables de la persistencia de la infección en Occidente, la pobreza es más importante en el sudeste asiático y la región del oeste del Pacífico.

ETS y factores de riesgo en los asiáticos

Diversos estudios demostraron que la incidencia de gonorrea y otras ETS son menos comunes entre los asiáticos residentes en el Reino Unido, EE.UU. y Canadá.^{20,21} Sin embargo, el número de personas que tomaron parte de la mayoría de los ensayos fue muy pequeño²⁰ y las tasas de ETS en los asiáticos residentes en EE.UU. y Canadá pueden haber sido subestimadas debido a un error en la clasificación racial en los datos de vigilancia.⁴⁸ Además, un estudio en Londres mostró que la incidencia de ETS entre las personas provenientes de Bangladesh y las no asiáticas residentes en Londres era similar.⁴⁹ Es posible que haya diferencias en la conducta sexual de los asiáticos residentes en los países occidentales en comparación con los residentes en sus naciones de origen. Las personas no asiáticas informaron mayor número de parejas durante su vida, más parejas en el último año, un mayor número predicho de parejas sexuales y más de un acto sexual por noche.⁵⁰ No obstante, el mayor número de parejas o el aumento en la frecuencia de relaciones sexuales no siempre se asoció con riesgo incrementado de gonorrea.^{25,45} Por otro lado, los hombres asiáticos homosexuales en San Francisco tuvieron tasas más altas de práctica de coito anal sin protección y de ETS. Si bien el coito anal sin protección con distintas parejas con serología desconocida para HIV fue significativamente menor entre los americanos de origen asiático en 1999, los niveles de riesgo comunicados en 2002 alcanzaron y aun sobrepasaron los correspondientes a los hombres blancos homosexuales. La incidencia de gonorrea rectal masculina fue más baja entre los americanos homosexuales de origen asiático en 1999, pero rápidamente sobrepasó la de los hombres blancos homosexuales.⁵¹ Cochran y col.⁵² mostraron que el conservadurismo sexual dentro de este grupo étnico puede estar limitado a la iniciación de la actividad sexual y que una vez que son sexualmente activos, las conductas parecen ser similares a las de los no asiáticos. En otro estudio, se encontró que los hombres americanos de origen asiático que mantenían relaciones sexuales con otros hombres tuvieron diferentes percepciones acerca del uso de los condones.⁵³ La utilización regular de preservativos fue más frecuente para el sexo vaginal que para el sexo anal. El uso de condones fue estimulado por el deseo de evitar embarazos más que para evitar ETS. Sin embargo, este estudio incluyó sólo a aquellas personas que hablaban y escribían bien inglés y es posible que los sujetos de habla no inglesa pudiesen tener diferentes conocimientos y actitudes acerca de las prácticas sexuales. En un ámbito con altos niveles de información sobre el HIV, la alta frecuencia de uso irregular de preservativos y las diferentes percepciones acerca de su uso fueron sorprendentes.⁵³

Es probable que los individuos asiáticos no difieran de los no asiáticos en sus conductas sexuales, pero sí lo hagan en su disponibilidad para informar sus experiencias. Para las personas no asiáticas puede ser culturalmente más aceptable que para las asiáticas hablar abiertamente o admitir haber tenido múltiples encuentros sexuales.⁵⁴ Horan y col. mostraron que muchos asiáticos son reacios a entrar en discusiones explícitas, en comparación con otros grupos.⁵⁵ La duración de la residencia en Canadá entre los asiáticos no tuvo influencia sobre sus conductas sexuales o su restrictividad

psicosocial.⁵⁴ El conocimiento de los padres acerca de los lugares que sus hijos adolescentes y de sus amigos suelen frecuentar se asoció significativamente con que los estudiantes sexualmente activos no hubiesen tenido relaciones sexuales en los últimos tres meses.⁵⁵ La educación universitaria de los padres o tutores fue un factor muy protector para los adolescentes afroamericanos, pero lo fue menos para otros adolescentes. Los factores relacionados con la percepción de los estudiantes del apoyo y el compromiso de sus familias, así como los méritos educativos de los adolescentes se asociaron con una conducta sexual más segura entre los americanos de origen indio. Específicamente, la valoración de los logros educativos fue un factor muy predictivo de no haber tenido nunca relaciones sexuales y de no haberlas tenido en los últimos tres meses, especialmente para las chicas.⁵⁵

Mientras que las personas provenientes de Bangladesh residentes en el Reino Unido adquirieron las ETS más frecuentemente por sus parejas casuales, en su país de origen las mismas infecciones se produjeron principalmente por el contacto con prostitutas.^{56,57} Las relaciones poligámicas o el alto número de parejas en una relación marital no se asociaron con un riesgo incrementado de ETS en las personas bengalíes residentes en Bangladesh.⁵⁸

Hay pruebas limitadas de que las diferencias biológicas o raciales puedan incrementar la sensibilidad o la respuesta a la infección, aunque se informó una asociación entre el riesgo de gonorrea y el grupo sanguíneo ABO.⁵⁹ Sin embargo, esto no fue avalado en otros estudios.⁶⁰

Discusión

La desproporcionada carga de ETS como la gonorrea en un grupo étnico particular en los países occidentales no puede ser explicada sólo por diferencias en sus conductas de riesgo. Además, la diferencia en la tasa de incidencia puede no ser lo suficientemente grande como para ser considerada significativa cuando el grupo étnico de interés es muy pequeño. La incidencia de gonorrea en ciertas minorías étnicas, como asiáticos residentes en EE.UU. y en el Reino Unido, puede estar subestimada debido a que estas personas prefieren ser atendidas en una clínica general más que en una especializada en ETS.⁴⁹ Las diferencias en el comportamiento sexual y en los nexos sexuales entre distintos grupos étnicos no son absolutas. La carga más alta de gonorrea en los grupos étnicos negros de los países occidentales puede ser una sobrestimación relativa, y la incidencia más baja en otros grupos étnicos puede ser una subestimación.

En lugar de estudiar un grupo étnico particular, la atención debe dirigirse a los aspectos sociales de la salud y a los factores subyacentes causales de insalubridad.⁶¹⁻⁶³ Deben considerarse con más cuidado las privaciones sociales, la pobreza y los impedimentos culturales subyacentes. Debe ponerse especial interés en aquellos grupos que no buscan atención médica. En lugar de considerar las personas como integrantes de diferentes grupos sobre la base de su distinta raza, los individuos con privaciones socioeconómicas y culturales con conductas de alto riesgo deben incluirse en un grupo único y diseñarse intervenciones efectivas para mejorar su salud sexual.

Conclusión

La incidencia de gonorrea es alta en diferentes minorías étnicas en distintos países. Sin embargo, las tasas elevadas de ETS no se restringen a una raza en particular, mientras que la pobreza, las privaciones sociales y la falta de asistencia sanitaria son responsables de muchas de estas diferencias. Es esencial el compromiso de la mayoría de las comunidades afectadas en la planificación e implementación de programas. Se requiere el establecimiento de vínculos entre las minorías étnicas y los investigadores con el continuo compromiso de las organizaciones que representan a estas minorías.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com
bibliografía completa, palabras claves en castellano, keywords (inglés),
especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor y
artículo completo en inglés (full text).

Carcinoma hepatocelular, virus de hepatitis C, virus de hepatitis B, esteatohepatitis no alcohólica

Hepatocellular carcinoma, hepatitis C virus, hepatitis B virus, non alcoholic steatohepatitis

Policlinico Universitario, Palermo, Italia

Lydia Giannitrapani, Columnista Experta de SIIC

Post Doc. Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti, Policlinico Universitario, Palermo, Italia

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/dat044/05809017a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/dato/dat044/05809017.htm

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant tumor of the liver. Worldwide it remains one of the most common cancers and a leading cause of death. There are considerable geographical differences in the distribution of new cases, as it mostly affects people in developing countries where hepatitis B virus (HBV) is endemic. However, a trend of increasing rates of HCC has been reported by several developed countries, probably due to the spread of hepatitis C virus (HCV) infection seen in recent years. Moreover, the increase in the incidence of obesity-related metabolic diseases associated with non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which is a potential cause of cirrhosis, could also be responsible for new cases in the near future. Apart from some other minor risk factors such as aflatoxin B1, alcohol, hemochromatosis and α_1 anti-trypsin deficiency, hepatitis B and hepatitis C virus infections still play a major role in the pathogenesis of HCC, accounting for more than three-quarters of all cases worldwide. Molecular studies are still under way to identify the complex protein functions virus-related which could lead to the malignant transformation of infected cells. The natural history of HCC is still today difficult to interpret since its growth pattern varies greatly from one tumor to another and the clinical prognosis always depends on a combination of various factors: tumor size, residual liver function and the patient's quality of life.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat044/05809017i.htm

Epidemiología

El carcinoma hepatocelular (CHC) es uno de los principales problemas de salud que afecta aproximadamente a medio millón de personas al año en el mundo entero y es la quinta neoplasia más frecuente en hombres y la novena en mujeres.¹

Mientras que su incidencia en diversas partes de África y del Lejano Oriente es todavía extremadamente elevada, lo que se correlaciona con la distribución geográfica de los principales factores de riesgo (infecciones por virus de hepatitis B [VHB] y C [VHC]), en Europa y América del Norte está creciendo, indudablemente con la diseminación de la hepatitis C y otras causas menos comunes de cirrosis como el alcoholismo, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la hemocromatosis.

En relación con la epidemiología de los principales factores de riesgo para el CHC que podrían explicar la tendencia en la incidencia de esta enfermedad en el futuro próximo, deben considerarse dos puntos importantes: el papel de la vacunación para

Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor maligno primario de hígado más frecuente. A nivel mundial, es uno de los cánceres más comunes y una de las causas principales de muerte. Existen diferencias geográficas considerables en la distribución de los casos nuevos, ya que el tumor afecta principalmente a personas de países en vías de desarrollo donde el virus de la hepatitis B (VHB) es endémico. Sin embargo, se ha informado una tendencia al alza en las tasas de esta neoplasia en países desarrollados, probablemente debido a la diseminación de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) observada en los últimos años. Por otra parte, el incremento en la incidencia de enfermedades metabólicas relacionadas con la obesidad y asociadas con la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la cual es una causa potencial de cirrosis, también podría ser responsable de nuevos casos en el futuro cercano. Aparte de otros factores de riesgo menores como la aflatoxina B1, el alcohol, la hemocromatosis y el déficit de alfa-1 antitripsina, las infecciones por VHB y VHC todavía desempeñan un papel principal en la patogénesis del CHC, ya que representan más de las tres cuartas partes de todos los casos mundiales. Se hallan en marcha estudios moleculares para identificar las funciones de las proteínas complejas relacionadas con los virus que podrían provocar la transformación maligna de las células infectadas. La historia natural del CHC es, aún hoy, difícil de interpretar debido a que su patrón de crecimiento varía ampliamente de un tumor a otro y el pronóstico clínico depende siempre de la combinación de varios factores: tamaño tumoral, función hepática residual y calidad de vida del paciente.

el control de la infección por VHB y el papel del tratamiento con interferón para la hepatitis C crónica. En 1991, la Organización Mundial de la Salud recomendó el agregado de la vacunación contra el VHB para todos los programas nacionales de vacunación. Para mayo de 2002, 154 países habían incorporado la vacunación rutinaria de los niños contra este virus. El primer programa universal y de alcance nacional de inmunización contra el VHB comenzó en Taiwán en 1984. El resultado es que, en los niños de entre 6 y 9 años, el CHC disminuyó desde 5.2 casos por millón de habitantes antes de 1984 a 1.3 casos por millón de habitantes en la cohorte que fue vacunada.² En consecuencia, parece que un programa universal de vacunación infantil podría ser la vía más efectiva para reducir la carga global de enfermedades debida a la infección por el VHB en el futuro cercano. Sin embargo, para el gran número de personas que ya se hallan infectadas, la única opción para intentar controlar la evolución de la enfermedad es el tratamiento. Diversos ensayos clínicos mostraron que el tratamiento con interferón (IFN) α tradicional³ y, más recientemente, también con IFN pegilado α -2a,⁴ provoca una reducción de la viremia y la normalización de las enzimas hepáticas, lo que podría mejorar los resultados a largo plazo y la supervivencia, y alterar el curso natural de la enfermedad. La eficacia de la terapéutica con IFN para reducir la incidencia de CHC es aun más alta en los casos de CHC secundarios a la infección por VHC. De hecho, diversos estudios informaron un descenso significativo en la incidencia de CHC en pacientes tratados con IFN α . En particular, un estudio italiano concluyó que el IFN

Recepción: 16/11/2004 - Aprobación: 22/8/2005

Participaron en la investigación: Fabio D'Antona, MD; Maurizio Soresi, MD; Giuseppe Montalto, MD, Cattedra di Medicina Interna, Università di Palermo, Italia.

Enviar correspondencia a: Prof. Giuseppe Montalto. Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti. Via del Vespro n° 141, 90127 Palermo, Italia.

Patrocinio: Este trabajo fue financiado parcialmente por un subsidio del *Italian Ministry for Technological and Scientific Research (MURST)* otorgado a G.M.

no parece afectar la supervivencia global o libre de efectos de los pacientes con cirrosis relacionada con el VHC mientras que parece evitar la progresión a CHC.⁵ Además, en un estudio japonés, el IFN α ; provocó una respuesta sostenida sólo en una pequeña proporción de pacientes, pero evitó el empeoramiento de la cirrosis e inhibió la aparición de CHC, lo que incrementó, de esta manera, la tasa de supervivencia.⁶

Factores de riesgo

Los virus de la hepatitis B y C representan los factores de riesgo más frecuentes para el CHC. A nivel mundial, infectan a más de 350 millones y 170 millones de personas, respectivamente.⁷ La EHNA es una enfermedad hepática crónica que está adquiriendo importancia por su prevalencia emergente en el mundo entero y por su potencial progresión a cirrosis y a enfermedad hepática terminal. Por esta razón, debe ser considerada una de las causas potencialmente nuevas de CHC, en especial en los países occidentales.⁸ Se investigó la asociación entre etanol y cáncer de hígado y parece que el riesgo para la aparición de CHC asociado al etanol es siempre a través del paso intermedio de la cirrosis. Por supuesto, el abuso de alcohol es también un factor preponderante para los pacientes con CHC debido al VHB o VHC. Con respecto al papel de la aflatoxina B1, todavía no resulta claro si puede causar CHC por una vía independiente o si simplemente incrementa el riesgo provocado por la infección por VHB. Los pacientes con cirrosis por hemocromatosis genética tienen una probabilidad estimada de CHC de cerca del 30% a los 10 años.⁹ Otros trastornos metabólicos asociados con un aumento en el riesgo de CHC incluyen la porfiria cutánea tardía, la tirosinemia, la hipercitruinemia, la deficiencia de α -1 antitripsina y la enfermedad de Wilson, aunque todas éstas representan un pequeño porcentaje de los casos totales. La incidencia de CHC en pacientes con hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria es muy baja (0.2% por año), en especial durante el estadio inicial de la enfermedad (del 0.7% y hasta el 6% en los estadios terminales).¹⁰

Sin embargo, independientemente de otros factores, la cirrosis es el factor individual de riesgo más importante para la aparición de CHC. Más aun, los factores que influyen en la evolución de la enfermedad una vez que la cirrosis está establecida son el sexo masculino, la edad, los niveles séricos aumentados de alfa-fetoproteína, la gravedad de la enfermedad y la elevada actividad proliferativa de las células hepáticas.¹⁰

Papel del virus de la hepatitis C

Los estudios moleculares acerca del papel del VHC en la carcinogénesis hepática han establecido que no hay ADN intermedio en la replicación del genoma viral o en la integración del ácido nucleico viral en las células huésped. Sin embargo, recientemente se demostró que este virus puede ejercer su acción carcinogénica por vías directas e indirectas. La inflamación crónica del hígado provoca la acumulación de especies de oxígeno y nitrógeno que pueden tener efectos mutagénicos sobre los hepatocitos. Además, su mayor tasa de proliferación puede alterar los mecanismos normales de la reparación del ADN, lo que causa que las células con mutaciones eviten la muerte celular programada (apoptosis) o la eliminación por el sistema inmune del huésped. El VHC también puede causar CHC al codificar genes virales para proteínas estructurales y no estructurales, las cuales pueden influir en el ciclo de regulación celular. En la actualidad, las proteínas que se piensa que desempeñan un papel principal en la carcinogénesis hepática son: las proteínas del núcleo, NS3 y NS5A.

La proteína del núcleo del VHC es una proteína estructural que también modula algunas funciones reguladoras. Interactúa con distintos factores celulares, transregula diferentes genes y participa en el control de las vías de transducción de señales. La promoción del crecimiento celular es, probablemente, un efecto biológico principal de esta proteína. Otras funciones biológicas como su papel en la muerte celular apoptótica y la inmunomodulación también han sido implicadas en la patogénesis mediada por el virus.¹¹ Un ejemplo de las funciones de la proteína del núcleo es su modulación de la expresión del inhibidor p21 dependiente de ciclina y la interacción física con la proteína p53 de supresión tumoral. La regulación de la expresión de p21 por la proteína del núcleo podría decidir el destino de las células infectadas hacia el camino de la proliferación o de la apoptosis.¹² Además, se ha informado que

la proteína del núcleo del VHC está involucrada en la regulación de p73, miembro de la familia de p53 involucrada en la adquisición neoplásica y en el proceso de mantenimiento.¹³

La proteína no estructural NS3 del VHC puede ejercer su papel carcinogénico mediante la formación de un complejo con la proteína p53¹⁴ y reprimir específicamente la actividad de p21.¹⁵

NS5A es otra proteína no estructural producida a partir del tratamiento de las poliproteínas virales. Se ha descrito que las formas truncas de esta proteína pueden actuar como activadores transcripcionales y parece que también tiene un papel pleiotrópico en las interacciones entre el virus y el huésped debido a su interacción con proteínas celulares. En particular, la NS5A puede interactuar con los miembros del aparato de señalización celular, la maquinaria de activación de la transcripción y las quinasas reguladoras del ciclo celular como p53, p21 y ciclinas.¹⁶ Se ha formulado la hipótesis de que, debido a estas interacciones, NS5A puede bloquear la respuesta celular apoptótica a la infección viral persistente, lo que sugiere su función potencial en la inducción de enfermedades hepáticas crónicas y en el CHC.

Papel del virus de la hepatitis B

El VHB es el factor etiológico más frecuente de CHC y es responsable del 60% al 80% de los casos mundiales. Varios mecanismos han sido descritos para la carcinogénesis hepática mediada por este virus: la aparición de CHC en pacientes con antígeno S de superficie positivo (HBsAg) podría ser una combinación de procesos generalizados que conducen a la enfermedad hepática crónica y de procesos específicos relacionados con la infección por este virus. La integración del ADN del VHB en el ADN de la célula huésped es un evento temprano durante la infección crónica por este virus, lo que sucede en aproximadamente 90% de los pacientes con CHC y HBsAg positivo.¹⁷ Desde el punto de vista de la carcinogénesis, la integración del ADN viral al genoma celular y, en especial, la producción de proteína X parecen ser importantes. La integración es aleatoria, por lo general múltiple, variable y no conserva la secuencia del genoma viral. El ADN viral integrado podría actuar como agente mutagénico que provoca un rearrreglo cromosómico secundario (duplicaciones, translocaciones, deleciones) y que aumenta la inestabilidad cromosómica. Las deleciones podrían comprender la pérdida de los genes tumorales supresores, el aumento de la expresión de genes de factores de crecimiento, los que influyen en la proliferación celular y el control del ciclo celular o la activación de oncogenes.¹⁸

La proteína X del VHB (pX o HBx) es una proteína multifuncional de 16.5 kDa necesaria para la transcripción del genoma viral e implicada en la aparición de CHC en pacientes con infección crónica por este virus. Sin embargo, a pesar del gran número de estudios realizados sobre el tema, el mecanismo de la hepatocarcinogénesis mediada por pX todavía no se conoce con exactitud. La proteína X presenta distintas actividades que afectan la transcripción, el crecimiento celular y la muerte celular apoptótica. Aunque esta proteína no se une directamente al ADN, se la considera un transactivador promiscuo o mixto que actúa a través de un mecanismo doble: en el citoplasma, activa cascadas de señales mitogénicas; en el núcleo, interactúa directamente con miembros de factores de transcripción de la clase bZip y con componentes específicos del aparato basal transcripcional. Específicamente, se ha informado que transactiva genes celulares involucrados en el control de la proliferación celular como el *c-jun*, *c-fos* y *c-myc*. Esta actividad parece comprender las vías de la proteínasa C (PKC) y del factor nuclear κ B (NF κ B). La proteína X del VHB también está involucrada en la desregulación del ciclo de control celular e interfiere con los mecanismos apoptóticos y de reparación del ADN celular. Además, puede interactuar con p53 y RB.¹⁹ Varios estudios se han centralizado en las interacciones entre pX y p53. Se vio que la pX es capaz de unirse a la porción C-terminal de p53, inhibiendo diversos procesos celulares mediados por esta última como la unión del ADN específica de secuencias, la transactivación transcripcional y la apoptosis.

Papel de la esteatohepatitis no alcohólica

El hígado graso de etiología no alcohólica (HGNA) es reconocido cada vez más como un trastorno hepático frecuente que representa la manifestación hepática del síndrome metabólico, un complejo de trastornos relacionados con la obesidad, resis-

tencia a la insulina, diabetes tipo 2, hipertensión e hiperlipidemia. La EHNA es la forma progresiva de daño hepático que conlleva riesgo de fibrosis progresiva, cirrosis y enfermedad hepática terminal. El CHC es una complicación documentada en un porcentaje desconocido de pacientes con cirrosis por HGNA. Son escasos los datos sobre los resultados a largo plazo de la cirrosis asociada a la EHNA, y la mayoría de los informes describen casos de cirrosis criptogenética asociada con factores de riesgo para EHNA, pero sin confirmación histológica.^{8,20} Sin embargo, recientemente se ha descrito que la EHNA puede llevar, en algunos pacientes, a enfermedad hepática irreversible y, aunque el CHC que se origina de la EHNA es raro, se han publicado informes de casos al respecto.^{21,22} De esta manera, debido al incremento que se observa en los factores de riesgo para el desarrollo de EHNA, en especial en los países occidentales, un programa de búsqueda rutinaria basado en marcadores tumorales y, por sobre todo, en técnicas por imágenes, será necesario para la detección de CHC en pacientes con EHNA y cirrosis.

Papel de la hemocromatosis genética

Datos epidemiológicos recientes sobre la evolución de la hemocromatosis genética (HG) muestran que el CHC representa entre el 27.5% y el 45% de los fallecimientos en estos pacientes, y que el riesgo relativo para la aparición del tumor en pacientes con HG y cirrosis es mayor de 200. Se vio que el pronóstico de la hemocromatosis y de la mayoría de sus complicaciones, incluido el cáncer hepático, dependen de la cuantía y la duración del exceso de hierro, por lo cual el diagnóstico y el tratamiento tempranos podrían evitar en gran medida las consecuencias adversas de la sobrecarga de hierro. Por esta razón los investigadores deben apuntar a la detección de lesiones con características específicas en una etapa temprana: las áreas que no acumulan hierro muestran un aumento relativo de las señales en comparación con el hígado no tumoral en las imágenes por resonancia magnética; las áreas libres de hierro en las biopsias hepáticas, y las mutaciones en el gen de la p53.⁹

Historia natural del CHC

El conocimiento acerca de la historia natural del CHC es escaso, lo que hace difícil su delimitación ya que su aparición es resultado de la interacción de muchas variables, lo que provoca resultados recíprocamente diferentes. Sin dudas, el factor más importante para la aparición de CHC es la gravedad de la enfermedad hepática de base. Como ya se mencionó, la mayoría de los pacientes desarrollan CHC sobre la cirrosis, y la gravedad de esta enfermedad, de hecho, afecta el crecimiento del CHC. El carcinoma hepatocelular no modifica la expectativa de vida de un paciente con cirrosis de clase C según la clasificación de Child, aunque sí modifica muy negativamente la calidad y la expectativa de vida en un paciente con cirrosis de clase A. Por este motivo, en la actualidad se excluyen de los programas de búsqueda para CHC los pacientes con cirrosis hepática avanzada, mientras que se sigue de cerca a aquellos que presentan enfermedad hepática compensada. Esta práctica es más importante si tomamos en consideración que el CHC es la complicación más frecuente de la cirrosis compensada de origen viral.²³

Otro factor que influye en la historia natural del CHC es el tamaño del nódulo neoplásico en el momento del diagnóstico. Aunque este parámetro único no es predictor de la supervivencia del paciente, influye en el abordaje terapéutico de la lesión. Diversos autores han diseñado diagramas de flujo para confirmar el diagnóstico y el estadio del CHC y en todos los casos se ha tenido en cuenta el volumen tumoral. El diagrama de flujo del grupo de Barcelona es, en la actualidad, utilizado como guía por la *European Association for the Study of the Liver* (EASL), para definir mejor el diagnóstico del CHC y la estrategia de pesquisa.²⁴

Junto con el volumen tumoral, el número de nódulos, el segmento hepático en donde se hallan localizados y la posible invasión vascular (muy frecuente y temprana en los tumores relacionados con VHC) son importantes factores pronósticos para el CHC.

El conocimiento del número, el tamaño y la localización de los nódulos en el parénquima hepático es un medio muy importante para establecer las posibilidades terapéuticas (OLT, resección quirúrgica, termoablación radiointersticial, quimioembolización transarterial) y, en consecuencia, el pronóstico. Por último, pero

no por ello menos importante, la etiología de base (viral, tóxica, genética o alimentaria), la edad, el sexo y el estado general del paciente desempeñan un papel importante en la historia natural del CHC.

Además, la histopatología del tumor debe tomarse en cuenta ya que muestra características de invasión, grado de diferenciación y actividad proliferativa y características inherentes al tumor en sí.

De hecho, el patrón de crecimiento de un nódulo hepático neoplásico puede variar de un paciente a otro. Aun en el mismo paciente se pueden observar períodos de crecimiento más rápidos alternados por otros más lentos. Se ha estimado entre 1 y 19 meses el tiempo de duplicación de un nódulo de pequeño tamaño,²⁵⁻²⁷ lo que indica una gran variabilidad. En consecuencia, existen algunos nódulos pequeños que, luego de un período prolongado de estabilidad, pueden crecer con rapidez. Sin embargo, el intervalo de tiempo aplicado en la actualidad para su pesquisa en la mayoría de los programas de vigilancia es de seis meses; este período es el promedio estimado del tiempo de duplicación para un nódulo neoplásico de pequeñas dimensiones.²⁵⁻²⁷

Por todas las razones mencionadas, resulta sencillo comprender lo difícil que es delinear una historia natural única para el CHC y, en consecuencia, el pronóstico de la enfermedad, debido además a la carencia de herramientas terapéuticas actuales.

Los pacientes con una lesión única se incluyen en los llamados programas de tratamiento "curativos" y, de esta manera, no resultan adecuados para destacar la historia natural de la enfermedad. Los pacientes con más de una lesión o con una lesión de grandes dimensiones son candidatos para recibir tratamiento paliativo y, en cualquiera de estos casos, tampoco son aptos.

Aquellos pacientes con CHC y clasificación A o B de Child que no se tratan, quienes históricamente se incluyen en los grupos control de ensayos controlados y aleatorizados tienen un pronóstico diferente, que es mejor en aquellos que presentan una función hepática más conservada.^{28,29}

Conclusiones

El carcinoma hepatocelular es el tumor maligno primario del hígado más frecuente en el mundo, con el peor de los pronósticos y desafortunadamente, su panorama en el futuro cercano no es halagüeño.

Es obvio que tratar de reducir la carga de este tumor comprende sobre todo la prevención primaria de la cirrosis hepática, su enfermedad básica subyacente.

La reducción del número de casos de cirrosis está, en sí misma, condicionada por una reducción drástica de todas las formas primarias de enfermedad hepática que conducen a la cirrosis.

Sin embargo, un trabajo reciente de Sypsa y col. destaca cómo la reducción de la infección por VHC (el primer paso conducente a cirrosis hepática en los países desarrollados hoy en día) no parece adecuada para revertir el aumento en la incidencia de cirrosis y CHC.³⁰

En nuestra opinión, se necesitarán algunas décadas para que la reducción de la carga de la infección por VHC, los resultados de la campaña de vacunación masiva contra el VHB y la mejoría en el estilo de vida (como la reducción de la obesidad, el mejor control de algunos trastornos metabólicos) den sus frutos, y relegar así al CHC a un lugar de menor preponderancia en la clasificación de las neoplasias.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com
bibliografía completa, palabras claves en castellano, keywords (inglés),
especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor y
artículo completo en inglés (full text).

Clasificaciones y sistemas pronósticos en síndromes mielodisplásicos

Classification and prognostic systems in myelodysplastic syndromes



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC. En Internet: www.siicsalud.com/dato/dat044/05829014.htm

Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina



Carolina Bárbara Belli, Columnista Experta de SIIC
Becaria Doctoral, Departamento de Genética. Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex" (IIHEMA), Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/dat044/05829014a.htm

Abstract

Myelodysplastic syndrome (MDS) comprises a group of heterogeneous hematological disorders with risk of leukaemic evolution (LE), characterized by varied degrees of peripheral cytopenias related to a progressive bone marrow (BM) failure. Due to the heterogeneity of this pathology and the difficulty to make decisions regarding therapy, different classification and prognostic systems have been developed. The French-American-British cooperative group defined the first criterion for a systematic classification in 1982 that recognized morphologic entities: refractory anemia (RA), RA with ringed sideroblasts (RARS), RA with excess of blast (RAEB), RAEB in transformation (RAEBt) and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Although the FAB is the classification with major agreement, it has some prognostic failures. Therefore, since 1985 different instruments-scoring systems for prognosis were developed taking into account diverse clinical parameters including the cytogenetic analysis in 1993. In order to standardize prognostic features in MDS the International Scoring System (IPSS) was generated in 1997. This score defined risk groups for survival and LE on the basis of percentage of BM myeloblasts, cytogenetic abnormalities and number of cytopenias. Finally in 1999, the World Health Organization proposed a new classification system based on morphology and cytogenetic findings making another intent to sort out the heterogeneity of this pathology.

Resumen

Los síndromes mielodisplásicos comprenden un grupo heterogéneo de trastornos hematológicos caracterizados por grados variables de citopenias periféricas relacionadas con una falla medular progresiva con riesgo de evolución leucémica. Dada la heterogeneidad de la patología y la dificultad de aplicar una terapéutica eficaz, se han publicado diversos sistemas de clasificación y pronóstico. El primer criterio de clasificación sistemática fue definido en 1982 por el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) reconociendo entidades morfológicas: anemia refractaria (AR), AR con sideroblastos anillados (ARSA), AR con exceso de blastos (AREB), AREB en transformación (AREBt), y leucemia mielomonocítica crónica (LMCM). Aunque es la clasificación de mayor reconocimiento internacional, posee ciertas falencias pronósticas. Consecuentemente, desde 1985 se registran diferentes sistemas de predicción que toman en cuenta ciertas variables clínicas e incorporan, en 1993, el estudio citogenético. Finalmente, en 1997 se genera el Sistema Pronóstico Internacional (IPSS), el cual discrimina grupos de riesgo para supervivencia y evolución leucémica teniendo en cuenta el porcentaje de blastos en médula ósea, el cariotipo y las citopenias periféricas. El último abordaje sugerido por la Organización Mundial de la Salud, en 1999, propone un nuevo sistema de clasificación basado en hallazgos morfológicos y citogenéticos para entender esta compleja patología.

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD), también denominados síndromes dismielopoéticos o síndromes preleucémicos,¹ comprenden un grupo heterogéneo de alteraciones hematológicas caracterizadas por hematopoyesis inefectiva que resulta clínicamente en la presencia de citopenias en sangre periférica (SP) con una médula ósea (MO) normocelular a hiperclular con alteraciones displásicas. Los SMD pueden aparecer *de novo* o secundariamente (SMDs) al uso de agentes antineoplásicos o por contacto con químicos; estos últimos conforman alrededor del 10%. Los SMD se producen principalmente en ancianos, con un promedio de edad al momento del diagnóstico de 60-75 años, y menos del 10% de los pacientes son menores de 50 años. Se presentan con una incidencia de 3/100 000 que aumenta a 20/100 000 en personas mayores de 70 años.²

Los SMD representan un modelo atractivo para el estudio de la aparición y progresión desde un trastorno relativamente benigno hacia una neoplasia sumamente maligna. Aproximadamen-

te 21% a 39%³⁻⁷ de los pacientes evolucionan a leucemia mieloide aguda (LMA) con una escasa respuesta a la quimioterapia. Otro 30% fallece por complicaciones vinculadas a sus citopenias (infecciones y hemorragias), y el resto, por causas no relacionadas.

Los mecanismos precisos que determinan la iniciación de los SMD son, en la actualidad, desconocidos. Podrían incluir mutaciones en el ADN nuclear o mitocondrial,⁸ y una reparación defectuosa del ADN que puede resultar en una inestabilidad genómica de las células hematopoyéticas troncales. Ciertas anomalías inmunológicas⁸ también podrían contribuir al proceso de iniciación, estos eventos podrían ser clínicamente silentes. Un segundo paso, aun no definido, podría conferir ventajas de crecimiento al clon neoplásico, el cual se expandiría resultando en una hematopoyesis clonal que se ve reflejada en los hallazgos morfológico-clínicos de los SMD. La proliferación celular inefectiva se acompaña de una muerte celular extensiva por apoptosis de los precursores mieloides. Finalmente, posteriores daños genéticos podrían promover la evolución a LMA, con incremento en la proliferación celular y disminución de los niveles de apoptosis.⁶

Los SMD fueron descritos, por primera vez en 1949 como una forma subaguda de la LMA.^{9,10} Posteriormente fueron definidos por el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB)¹¹ de acuerdo con sus características morfológicas, la presencia de displasia en al menos dos líneas celulares y el porcentaje de blastos en MO en 5 entidades: anemia refractaria (AR), AR con sideroblastos en anillo (ARSA), AR con exceso de blastos (AREB), AREB en transformación (AREBt) y leucemia mielomonocítica crónica (LMCM). El recuento de blastos en MO mayor de 30%¹² establece el diagnóstico diferencial con respecto a la LMA.

Recepción: 20/12/2004 - Aprobación: 7/2/2005

Participó en la investigación: Dra. Irene B. Larripa, Investigadora Principal del CONICET, Jefa del Departamento de Genética. Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex" (IIHEMA). Academia Nacional de Medicina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Enviar correspondencia a: Carolina Belli. Pacheco de Melo 3081 CP 1425, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Patrocinio: Este trabajo fue subsidiado por la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCYT), el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y la Fundación Roemmers.

Tabla 1. Sistemas pronósticos que no toman en cuenta la variable citogenética.⁶

Sistema	Valores			Grupo de riesgo	
	0	1	2		
Bournemouth¹⁶					
Hb (g/dl)	> 10	≤ 10		Bajo	(0-1)
Neutrófilos (x10 ⁹ /l)	> 2.5	≤ 2.5 o > 16		Intermedio	(2-3)
Plaquetas (x10 ⁹ /l)	≥ 100	< 100		Alto	(4)
Blastos en MO (%)	< 5	≥ 5			
Español¹⁸					
Plaquetas (x10 ⁹ /l)	≥ 100	51-100	< 50	Bajo	(0-1)
Blastos en MO(%)	< 5	5-10	11-30	Intermedio	(2-3)
Edad (años)	≤ 60	> 60		Alto	(4-5)
Goasguen¹⁹					
Hb (g/dl)	> 10	≤ 10		Bajo	(0)
Plaquetas (x10 ⁹ /l)	≥ 100	< 100		Intermedio	(1-2)
Blastos en MO (%)	< 5	≥ 5		Alto	(3)
Düsseldorf²⁰					
Hb (g/dl)	> 9	≤ 9		Bajo	(0)
Plaquetas (x10 ⁹ /l)	> 100	≤ 100		Intermedio	(1-2)
Blastos en MO (%)	< 5	≥ 5		Alto	(3-4)
LDH (U/l)	≤ 200	> 200			

Aunque son indiscutibles los méritos de la clasificación FAB, ésta posee ciertas limitaciones en cuanto a la distinción de grupos de riesgo y a la posibilidad de predecir el comportamiento clínico de los pacientes de manera individual. Por lo tanto, con el fin de solucionar ciertas falencias, la Sociedad Europea de Hematopatólogos y la Sociedad de Hematopatología desarrollaron la nueva sistematización de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los SMD.^{2,13} Esta última se basa en la combinación de hallazgos morfológicos, inmunofenotipo, anormalidades citogenéticas y hallazgos clínicos. La OMS subdivide la AR y la ARSA en AR y ARSA simples, cuando la displasia se halla sólo en el linaje eritroide. Asimismo, se denominan citopenias refractarias con displasia multilineal (CRDM) con sideroblastos anillados o sin ellos cuando se le suma displasia de otros linajes. El subtipo síndrome 5q- se caracteriza por hallazgos displásicos en linaje eritroide, trombocitosis e hiperplasia de micromegacariocitos hipobulados. La AREB queda subdividida, según tenga menos o más de 10% de blastos en MO, AREB-I y AREB-II. El subgrupo de SMD no clasificables incluye los pacientes que poseen citopenias refractarias con disgranulopoyesis o dismegacariopoyesis, SMD hipoplásicos, SMD con mielofibrosis, SMD hiperclular y los SMDs. Los pacientes con LMMC que poseen recuentos de GB > 13 000/μl forman parte de un nuevo grupo denominado enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas y, los que poseen un recuento menor, son redistribuidos en las restantes categorías. Al mismo tiempo, elimina la AREBt fijando el límite de 20% de blastos en MO para establecer diagnóstico de LMA. Asimismo, los pacientes que presenten alteraciones citogenéticas típicas de subtipos leucémicos deben ser excluidos de los SMD y diagnosticados como LMA.

Sistemas pronósticos

La marcada heterogeneidad de los SMD se traslada en que la evolución natural de los pacientes varíe desde un curso indolente durante varios años hasta una rápida evolución a LMA, con corta supervivencia. La citada variabilidad algunas veces no puede ser explicada por el subtipo morfológico. Por ende, a partir de 1985 se desarrollaron diversos sistemas con el fin de establecer una mejor opción terapéutica.

Hasta hace muy poco tiempo el tratamiento de rutina era sólo de soporte. En la actualidad varía desde un manejo sintomatológico, que trata de mejorar el cuadro hematológico, hasta intentos de cambiar la historia natural de la enfermedad, que en comparación con la LMA

de novo tiene escasa respuesta a los quimioterápicos tradicionales, menor índice de remisión completa y alto índice de recaída. Los tratamientos de baja intensidad son de elección en pacientes de bajo riesgo, y los de alta intensidad para los de alto riesgo. Sin embargo, para pacientes con mal estado general o edad avanzada sólo son aplicables los tratamientos de soporte o las terapias de baja intensidad.⁸ Los tratamientos que intentan cambiar el curso de la enfermedad se encuentran asociados con una alta morbimortalidad¹⁴ y sólo pueden ser aplicados a pacientes jóvenes con buen estado general.⁸

Los distintos sistemas de predicción toman en cuenta variables pronósticas como la presencia de citopenias en SP, la proporción de blastos en MO, la edad y el nivel plasmático de LDH. Recién en 1993¹⁵ se incorpora la citogenética como variable predictiva.

Sistemas pronósticos que no toman en cuenta la variable citogenética

El sistema Bournemouth¹⁶ fue el primer sistema pronóstico desarrollado. Posteriormente fue modificado, incluyendo la leucocitosis como variable pronóstica, con el fin de dar mayor poder discriminatorio en pacientes con LMMC.¹⁷ El sistema Español¹⁸ propone entre sus variables pronósticas la edad. Su inclusión es controversial: el pronóstico ofrecido refleja parcialmente una característica propia de la población analizada y puede ser problemático para la selección de un determinado tratamiento. Es decir, los pacientes de mayor edad poseen un puntaje más alto, aunque toleran peor el tratamiento con quimioterapia que los pacientes de menor edad. Otros sistemas publicados son el Goasguen¹⁹ y el Düsseldorf.²⁰ Este último incluye entre sus variables pronósticas el valor de la LDH. La cual califica a este sistema para el asesoramiento certero de los pacientes con LMMC, cuyos pronósticos se veían favorecidos cuando eran analizados con otros sistemas.

Sistemas pronósticos que toman en cuenta la variable citogenética

El sistema Lille^{15,21} fue el primero en reconocer el valor pronóstico independiente del estudio citogenético e incorporarlo en un sistema de predicción. Este sistema considera de mal pronóstico la presencia de alteraciones citogenéticas complejas y deja de lado la presencia de otras alteraciones invariablemente asociadas a un pronóstico adverso.

Con el fin de consensuar las variables pronósticas en estos síndromes se realizó un estudio cooperativo internacional cuyo

Tabla 2. Sistemas pronósticos que toman en cuenta la variable citogenética.⁶

Sistema	Valores					Grupo de riesgo
	0	0.5	1	1.5	2	
Lille¹⁵						
Blastos en MO (%)	< 5		5-10		11-30	Bajo (0)
Cariotipo ^a	Bueno		Pobre			Intermedio (1-2)
Plaquetas (10 ⁹ /l) ^b	> 75		< 75			Alto (3-4)
IPSS^{c, 22}						
Blastos en MO (%)	< 5	5-10		11-20	21-30	Intermedio-1 (0.5-1)
Cariotipo ^d	Bueno	Intermedio	Pobre			Intermedio-2 (1.,5-2)
Citopenias ^e	0-1	2-3			Alto	(> 2)

^a Pobre: anormalidades complejas (≥ 3 cromosomas involucrados); Bueno: cariotipo normal u otros hallazgos.

^b No se considera para riesgo de evolución a LMA.

^c El tipo "LMMC proliferativo", con recuento de leucocitos > 12 000/μl, fue excluido.

^d Bueno: Cariotipo Normal, del(5q), del(20q),-Y. Intermedio:+8, misceláneas simples o alteraciones dobles. Pobre: Anormalidades complejas (≥ 3 cromosomas involucrados), -7/del(7q).

^e Citopenias: nivel de hemoglobina < 10 g/dl; recuento de neutrófilos < 1 800/μl; recuento de plaquetas < 100 000/μl.

Tabla 3. Variables clínicas de los pacientes con SMD relacionadas con SV y SLL.⁷

Variables	Pts (%)	Mediana SV (ms)	SV # eventos	75% SLL (ms)	SLL # eventos
<i>FAB</i>	n = 234	*p < 0.001		*p < 0.001	
AR	108 (46)	108	25	-	7
ARSA	21 (9)	-	7	-	2
AREB	55 (23)	37	34	9	20
AREBt	25 (11)	10	17	5	18
LMMC	25 (11)	28	16	25	7
% Blastos MO	n = 234	*p < 0.001		*p < 0.001	
< 5	144 (62)	80	43	-	10
5-10	37 (16)	31	20	17	13
11-20	27 (12)	36	17	9	13
> 20	26 (11)	9	19	3	18
Citopenias	n = 234	*p < 0.001		*p < 0.001	
0 - 1	124 (53)	77	39	-	15
2 - 3	110 (47)	31	60	9	39
Grupo Citogenético	n = 198	*p = 0.013		*p < 0.001	
Bueno	126 (64)	60	46	46	16
Intermedio	41 (21)	34	24	19	11
Malo	31 (15)	28	18	5	14
IPSS	n = 198	*p < 0.001		*p < 0.001	
Bajo	60 (30)	-	10	-	2
Int-1	76 (38)	42	38	45	11
Int-2	32 (16)	33	18	25	8
Alto	30 (15)	14	22	5	20

SLL: Supervivencia Libre de evolución a LMA; SV: Supervivencia; ms: meses; *: Prueba estadística: log-rank.

resultado definió el Sistema Pronóstico Internacional (*International Prognostic Scoring System*: IPSS) en 1997.²² El IPSS determina que las variables de mayor impacto pronóstico son el porcentaje de blastos en MO, el análisis citogenético y el número de citopenias periféricas, con lo que quedan discriminados 4 grupos de riesgo para supervivencia y para supervivencia libre de evolución leucémica (SLL) denominados: Bajo, Intermedio 1 (Int-1), Intermedio 2 (Int-2) y Alto.

Experiencia argentina

El objetivo del trabajo científico previamente publicado por nuestro grupo⁷ fue evaluar la aplicación del IPSS²² en población argentina, analizar el valor pronóstico de sus variables y determinar si dicho sistema permite identificar subgrupos pronósticos de riesgo dentro de los subtipos FAB.¹¹

Se analizaron 234 pacientes con SMD primario provenientes de instituciones argentinas con una edad promedio de 64 años (17-90), 127 pacientes eran de sexo masculino y 107 de sexo femenino. La media de seguimiento fue de 28 meses (1-196), desde 1984 hasta 2000. De los pacientes analizados, 54 (23%) evolucionaron a leucemia y 99 (42%) fallecieron por causas relacionadas (hemorragias e infecciones), incluyendo 40 pacientes que habían evolucionado previamente a LMA.

Los 234 pacientes estudiados fueron distribuidos según la Clasificación FAB¹¹ al momento del diagnóstico y, al analizar la supervivencia y la SLL, éstas fueron significativamente diferentes entre los distintos subtipos (tabla 3).

Asimismo, los pacientes fueron distribuidos de acuerdo con los puntos de corte estipulados por el IPSS para el porcentaje de blastos en MO y para el número de citopenias.²² Cada una de las variables mostró diferencias significativas tanto para supervivencia como para SLL (tabla 3).

Los resultados citogenéticos (cultivos de MO de corto término, sin estimulación mitogénica) obtenidos al momento del diagnóstico mostraron que, de los 234 pacientes, 36 (15%) no presentaban material apto para el análisis citogenético y, de los 198 pacientes restantes, 82 (41%) tenían cariotipo anormal. Las anomalías observadas de mayor frecuencia fueron: -7/del(7q) (9 pacientes), +8 (6 pacientes), del(5q) (5 pacientes), del(20q) (4 pacientes) y del(12p) (4 pacientes). Las anomalías de menor frecuencia incluyeron del(6q) (2 pacientes), i(17q) (2 pacientes), +13 (2 pacientes). Además, 22 pacientes mostraron cariotipos complejos.

Asimismo, los hallazgos cromosómicos fueron subdivididos de acuerdo con los subgrupos de riesgo citogenético²² defini-

dos por el IPSS (tabla 2) y mostraron diferencias significativas con respecto a supervivencia y SLL (tabla 3). Además, al analizar los resultados se observa que la proporción de cariotipos normales decrece a medida que aumenta el riesgo del grupo pronóstico por IPSS, es decir, de un 94% de los casos con cariotipo normal presentes en el grupo de riesgo Bajo disminuye a 17% en el grupo de riesgo Alto. Estos datos muestran la importancia del parámetro citogenético además del porcentaje de blastos y el número de citopenias.

Los 198 pacientes estudiados fueron agrupados según el IPSS²² en los respectivos grupos de riesgo (tabla 2), los cuales mostraron diferencias significativas en cuanto a supervivencia y SLL (tabla 3, figura 1).

Asimismo, los pacientes clasificados según FAB fueron agrupados de acuerdo con su grupo de riesgo IPSS, lo cual permitió individualizar pacientes con peor pronóstico dentro de los subtipos

AR (5%), ARSA (15%) y AREB (19%) (tabla 4). La adición del número de citopenias a un grupo citogenético adverso no sólo incrementa el riesgo de evolución a LMA, sino que también predice menor supervivencia, por ende, estos pacientes mostraron un riesgo mayor al previsto por la clasificación FAB.

Discusión

En el trabajo publicado previamente⁷ evaluamos la clasificación FAB, el IPSS y sus variables en un grupo numeroso de pacientes con diagnóstico de SMD primario, procedentes de diferentes servicios de hematología de la República Argentina. Las

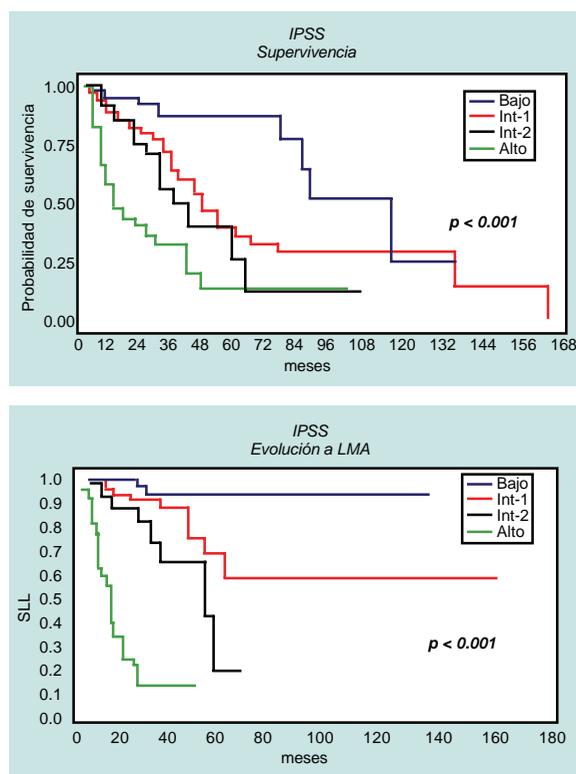


Figura 1. Curvas de supervivencia y SLL de los pacientes con SMD de acuerdo con su grupo de riesgo por el IPSS (curvas utilizando el método del límite del producto de Kaplan-Meier y el log-rank test).

Tabla 4. Entrecruzamiento entre el IPSS y la clasificación FAB.⁷

IPSS	FAB					Total(%)
	AR(%)	ARSA(%)	AREB(%)	AREBt(%)	LMMC(%)	
Bajo	50 (53)	4 (31)	0 (0)	0 (0)	6 (25)	60 (30)
Int-1	40 (42)	7 (54)	13 (30)	0 (0)	16 (67)	76 (38)
Int-2	5 (5)	2 (15)	22 (51)	1 (5)	2 (8)	32 (16)
Alto	0 (0)	0 (0)	8 (19)	22 (95)	0 (0)	30 (15)
Total	95	13	43	23	24	198

Los números en negrita refieren pacientes con peor pronóstico dentro de los subtipos FAB correspondientes.

variables analizadas fueron predictivas tanto para supervivencia como para SLL.

El porcentaje de blastos en MO es uno de los parámetros con mayor valor pronóstico tanto en términos de supervivencia como de riesgo de evolución a LMA. El IPSS incluye un nuevo corte entre 5%-20% previamente considerados por la clasificación FAB.¹¹ Nuestros resultados muestran que no se observan diferencias significativas ni para supervivencia ni para SLL entre 5%-10% y 11%-20%. Sin embargo, cuando se suman los grupos de riesgo citogenético y el número de citopenias, su poder discriminativo aumenta, pudiendo obtener diferencias significativas entre los cuatro grupos de riesgo según el IPSS.

El número de citopenias, determinado por la gravedad de los niveles de Hb, recuentos de plaquetas y neutrófilos, se encuentra altamente asociado con una menor supervivencia y tiene relación directa con peor pronóstico.¹⁵⁻²¹ Este hecho se traduce en un 30% de pacientes que fallecen por causas relacionadas a las mismas: hemorragias e infecciones. En nuestra serie, en particular, 59/99 fallecieron por complicaciones relacionadas con sus estados citopénicos. Además, la presencia de pancitopenia usualmente refleja la existencia de displasia multilineal, asociada también con peor pronóstico.²³

La frecuencia de alteraciones cromosómicas clonales en los SMD *de novo* varía entre 19% y 50%,^{5,15,22,24} aumentando hasta un 80% en los SMDs. Y, aunque los SMD no se encuentran asociados a ninguna alteración cromosómica en particular, existe un predominio de pérdidas cromosómicas totales o parciales, una incidencia alta de ganancias y una muy baja de translocaciones. Las alteraciones son características de todo el grupo y no están asociadas a un subgrupo en particular,²⁵⁻²⁷ aunque la frecuencia se incrementa a medida que aumenta el riesgo según FAB.²¹ Además, pudimos observar que la proporción de resultados citogenéticos normales decrece a medida que aumenta el riesgo según el IPSS.⁷

Nuestros datos coinciden con los de la literatura al mostrar que la variable citogenética analizada de manera independiente posee un importante valor pronóstico tanto para supervivencia como para evolución a LMA.^{22,28} Las alteraciones de mayor riesgo de evolución leucémica son la $-7/\text{del}(7q)$ y los cariotipos complejos. Mientras que los casos sin anomalías citogenéticas observables o la presencia del marcador 5q- constituyen un grupo de buen pronóstico con larga supervivencia y un riesgo disminuido de evolución neoplásica. Si analizamos las alteraciones encontradas de manera individual podemos decir que la $\text{del}(5q)$ se asocia con buen pronóstico cuando se encuentra como única alteración, sin exceso de blastos y en pacientes de sexo femenino.^{7,22,28-30} Aunque sigue siendo discutido, la $\text{del}(20q)$ aislada se asociaría con pronóstico favorable^{15,22,28} y la trisomía 8 con riesgo intermedio.²² Sin embargo, algunos autores las consideran con un mayor riesgo.^{31,32} En nuestra serie sólo 1/4 con $\text{del}(20q)$ y 1/6 con trisomía 8 evolucionaron a LMA. Por dicho motivo, sugerimos la necesidad de un estudio que incorpore mayor número de pacientes a fin de poder determinar el impacto pronóstico de estas aberraciones. La pérdida del cromosoma Y ha sido descrita previamente en pacientes hematológicos de avanzada edad, aunque también ha sido encontrada en MO de dadores normales mayores. Por lo tanto, la presencia de dicha anomalía no excluye la presencia de una patología clonal y una vez que el diagnóstico es confirmado mediante otros hallazgos clínicos esta alteración se encontraría asociada con pronóstico favorable.²²

En nuestra población se observó que 22 (11%) pacientes presentaron cariotipos complejos, lo cual se corresponde con una

frecuencia menor al 15% informada en los SMD *de novo*, muy inferior al 50% hallada en los SMDs.²¹ Estos, junto a los pacientes con $-7/\text{del}(7q)$, mostraron escasa supervivencia y menor SLL, coincidiendo con lo previamente publicado por otros autores.^{22,28}

La aplicación del IPSS en nuestra población de SMD permitió discriminar estadísticamente los 4 grupos de riesgo tanto para supervivencia como para SLL y fue útil para individualizar pacientes de peor pronóstico dentro de AR, ARSA y AREB. Este hecho se debe a que la adición del número de citopenias a un resultado citogenético adverso no sólo incrementa el riesgo de evolución a LMA, sino que también predice menor supervivencia.²² Con respecto al subtipo AREBt, el IPSS no aportó mayor información debido a que estos pacientes tienen mal pronóstico uniforme relacionado directamente con su alto recuento de blastos en MO. Al observar los pacientes con LMMC, el IPSS no fue predictivo debido a que a la mayoría (92%) se le adjudicó un riesgo Bajo e Int-1. La LMMC presenta características propias que pertenecen, en parte, a los SMD y en parte a los SMP, por ende, la nueva clasificación de la OMS los excluye de los SMD. Los factores pronósticos son: el número de leucocitos y de monocitos, la presencia de precursores inmaduros en SP y en MO, presencia de esplenomegalia, nivel de LDH y la presencia de alteraciones citogenéticas.^{2,6,13,28}

La presente serie es la más grande informada en Sudamérica y es importante destacar que los resultados coinciden con lo publicado internacionalmente.^{4,22,31-33}

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

Las autoras no manifiestan «conflictos de interés».



Ecografía Doppler color epicárdica intraoperatoria en la cirugía de revascularización miocárdica

Intraoperative epicardial colour Doppler ultrasound scanning in coronary artery bypass surgery

Department of Cardiothoracic Surgery, Trondheim University Hospital and Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Noruega



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siiisalud.com/dato/dat044/05718004a.htm



Rune Haaverstad, Columnista Experto de SIIC
Assoc. Professor of Cardiothoracic Surgery and Consultant
Cardiothoracic Surgeon, Department of Cardiothoracic Surgery,
Trondheim University Hospital and Norwegian University of
Science and Technology, Trondheim, Noruega

Página del autor: www.siiisalud.com/dato/dat044/05718004a.htm

Abstract

Different devices for intraoperative echocardiographic visualization of coronary arteries and graft anastomoses have been tested in experimental and clinical studies during the last decades, without gaining wide acceptance due to their many technical limitations. We have been involved in the development and clinical evaluation of a new 10 MHz GE Vingmed linear array transducer specially designed for epicardial vascular ultrasound scanning during coronary surgery. In this paper we present a summary of our clinical experience with epicardial imaging focusing on the following: 1) Detection and grading of coronary artery stenoses including correlation between coronary angiography and epicardial intraoperative ultrasound. 2) Intraoperative colour Doppler ultrasound assessment of the left internal mammary artery (LIMA) to the left anterior descending artery (LAD) anastomosis in off-pump coronary artery bypass grafting (CABG). Correlation of intraoperative colour Doppler ultrasound of LIMA-LAD anastomoses during off-pump CABG versus angiographic evaluation at eight months follow-up. Epicardial ultrasound scanning by means of the new 10 MHz transducer allowed satisfactory imaging of coronary stenoses and distal graft anastomoses. Proximal lesions, deeply intramyocardial vessels, vessel tortuosity and extensive calcifications may limit the quality of imaging. Real-time visualization of distal graft anastomoses enables the surgeon to carry out accurate measurements of the components of the anastomosis, thus refining the quality of CABG surgery. This may further improve the long-term prognosis and quality of life of patients undergoing this operation. Epicardial ultrasound scanning should particularly be used to assess the LIMA-LAD anastomosis when off-pump coronary bypass surgery is performed.

Artículo completo en inglés: www.siiisalud.com/dato/dat044/05718004i.htm

Introducción

La angiografía coronaria es el método estándar para la evaluación de la enfermedad de las arterias coronarias antes de la cirugía de revascularización miocárdica (CRM). La selección del número de injertos y la localización de las anastomosis distales se basan en datos angiográficos, pero en algunas ocasiones resulta dificultoso aplicar la información obtenida a partir de la angiografía al sitio quirúrgico. Durante la operación el cirujano puede palpar las arte-

Resumen

Durante las últimas décadas, en estudios clínicos y experimentales se probaron diferentes dispositivos para la visualización ecocardiográfica intraoperatoria de las arterias coronarias y de la anastomosis de los injertos, sin lograr amplia aceptación debido a sus muchas limitaciones técnicas. Nosotros participamos en el desarrollo y la evaluación clínica de un nuevo transductor de matriz lineal de 10 MHz GE Vingmed especialmente diseñado para el barrido ultrasónico vascular del epicardio durante la cirugía coronaria. En este trabajo presentamos un resumen de nuestra experiencia clínica con las imágenes epicárdicas, centrándonos en lo siguiente: 1) detección y graduación de las estenosis de las arterias coronarias, incluyendo la correlación entre la angiografía coronaria y el ultrasonido intraoperatorio epicárdico; 2) evaluación Doppler color de la arteria mamaria interna izquierda (AMII) hasta la anastomosis de la coronaria descendente anterior izquierda (DA) en cirugía de revascularización miocárdica (CRM) sin circulación extracorpórea (CEC); 3) correlación de la ecografía Doppler color de las anastomosis AMII-DA durante la CRM sin CEC versus la evaluación angiográfica realizada a los 8 meses de seguimiento. El rastreo del epicardio por ultrasonido mediante un nuevo transductor de 10 MHz permitió la visualización satisfactoria de las estenosis coronarias y de las anastomosis distales al injerto. Las lesiones proximales, los vasos intramiocárdicos profundos, la tortuosidad de los vasos y las calcificaciones extensas pueden limitar la calidad de las imágenes. La visualización en tiempo real de las anastomosis del injerto distal permite al cirujano llevar a cabo mediciones precisas de los componentes de las anastomosis, logrando que la CRM se realice de manera más refinada. Esto puede mejorar aun más el pronóstico a largo plazo y la calidad de vida de los pacientes que se someten a esta intervención. El barrido ecográfico epicárdico debería ser empleado particularmente para la evaluación de la anastomosis AMII-DA cuando se va a realizar CRM sin CEC.

rias coronarias, lo que puede aportar algún indicio sobre la localización de la estenosis, pero no del grado de la lesión. Sin embargo, esta maniobra puede ser dificultosa si los vasos en cuestión se encuentran dentro del miocardio, o están envueltos en tejido adiposo o cubiertos por adherencias.

La evaluación intraoperatoria de la suficiencia técnica de la anastomosis del injerto distal es de importancia fundamental. Esto es particularmente cierto para las CRM sin circulación extracorpórea (CEC), en las cuales se han informado anomalías que requieren revisión de las anastomosis distales en hasta el 9.9% de las operaciones.¹ Idealmente esta evaluación debería realizarse mediante un dispositivo simple y confiable para que, cada vez que se identifique algún problema técnico, la anastomosis pueda ser revisada.

Durante los últimos 15 años se han probado diferentes dispositivos para la visualización ecocardiográfica intraoperatoria de las coronarias en experimentos con animales y en estudios clínicos.²⁻⁷

Recepción: 12/10/2004 - Aprobación: 22/7/2005

Participaron en la investigación: Nicola Vitale MD, PhD, FETCS, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim; Ole Tjomsland MD, PhD, Department of Cardiothoracic Surgery, Trondheim University Hospital, Trondheim, Noruega.

Enviar correspondencia a: Rune Haaverstad, MD PhD, Dept. of Cardiothoracic Surgery, University Hospital of Trondheim, N-7018 Noruega.

Desafortunadamente, ninguno de esos dispositivos ecográficos logró una aceptación amplia debido a sus múltiples limitaciones técnicas. En la actualidad, el único método ampliamente reconocido para la evaluación intraoperatoria de la permeabilidad del injerto es la flujometría de tiempo de tránsito.^{1,8,9} Sin embargo, ésta también tiene un valor limitado debido a que tanto la resistencia coronaria como la morfología de la anastomosis y la permeabilidad del injerto causan flujo.

Nosotros participamos en el desarrollo y en la evaluación clínica de un nuevo transductor Vingmed de 10 MHz GE especialmente diseñado para el barrido ultrasonográfico vascular del epicardio durante la cirugía coronaria. Este dispositivo se desarrolló como una herramienta para:

- la localización y la graduación de las estenosis de las arterias coronarias,
- la localización de la coronaria descendente anterior izquierda (DA) intramural,
- la evaluación de la calidad de las anastomosis de los injertos luego de la CRM.

Nuestra experiencia con el dispositivo, hasta el momento, ha generado tres publicaciones en las cuales se destacan los siguientes aspectos:

- la graduación de la estenosis de la arteria coronaria y la correlación entre la angiografía coronaria *versus* la ecografía epicárdica intraoperatoria,¹⁰
- la evaluación por imágenes Doppler color de la anastomosis de la arteria mamaria interna izquierda (AMII) con la DA en CRM sin CEC,¹¹
- la correlación entre la evaluación intraoperatoria mediante Doppler color de la AMII-DA durante CRM sin CEC con evaluación angiográfica a los 8 meses de seguimiento.¹²

El objetivo de este trabajo es la revisión de la experiencia clínica con la técnica ecográfica Doppler color epicárdica.

Técnica del ultrasonido epicárdico

La obtención de imágenes intraoperatorias de las estenosis coronarias y de las anastomosis distales del injerto se realiza a través de ecografía Doppler epicárdica, con un transductor de matriz lineal de 10 MHz GE Vingmed y una unidad ecocardiográfica GE Vingmed System FiVe.¹⁰ El transductor fue especialmente diseñado para la cirugía coronaria y sus características técnicas se enumeran en la tabla 1. El transductor de mano, con un gel estéril como medio de conducción, se aplicó directamente sobre el epicardio.

Evaluación de la estenosis de las coronarias

Las imágenes de las coronarias se obtuvieron mediante planos longitudinales y transversales en los pacientes operados con el empleo de CEC. Las imágenes que se obtuvieron en el plano transversal se utilizaron para identificar el grado de estenosis; esto se expresó en forma de porcentaje y se calculó mediante la resta del área transversal de la estenosis del área transversal total de la arteria.¹⁰

Se realizó el barrido de 20 DA en 20 pacientes. De las 20 arterias investigadas, se obtuvieron imágenes de buena calidad en 17 (85%). En todas estas DA, las estenosis fueron fácil y claramente identificadas con vistas en el eje corto y largo (figura 1). En las tres restantes (15%), las estenosis no pudieron ser analizadas en detalle debido a la localización muy proximal de dicha estenosis o por una posición intramiocárdica profunda de la arteria. Además, en algunos pacientes, los segmentos de la DA fueron tortuosos y muy calcificados, lo que provocó visibilidad ecográfica limitada debido a las sombras acústicas. El cálculo del área transversal de la estenosis se relacionó con los angiogramas

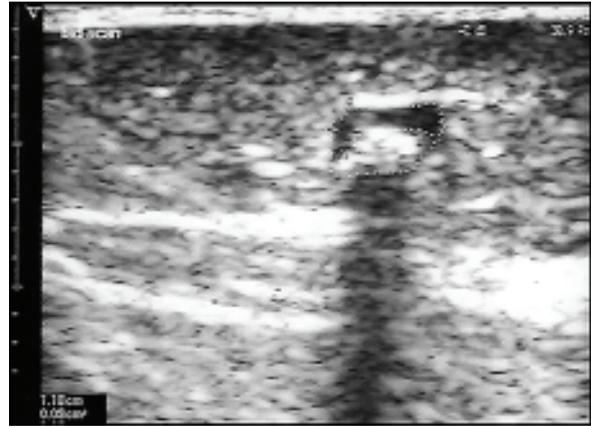


Figura 1. Vista epicárdica sobre el eje corto de una estenosis coronaria. El área de la estenosis está determinada por la resta entre la vista transversal de la estenosis (CSA) de la totalidad de la arteria coronaria. La estenosis es del 56%.

preoperatorios. Mediante la angiografía se definió estenosis coronaria significativa aquella estenosis con un diámetro mayor del 50% (equivalente a más del 75% del área luminal) en cualquier rama coronaria principal. Los angiogramas fueron analizados por dos observadores independientes cegados a los resultados del otro observador y a los hallazgos epicárdicos. Las estenosis fueron graduadas mediante la comparación de la región estenótica en dos proyecciones, con un segmento normal del mismo vaso sirviendo como referencia en la misma proyección angiográfica empleando calibres.

Se observó una relación estadísticamente significativa entre el grado de estenosis de la DA evaluada por las imágenes epicárdicas y la angiografía coronaria ($R = 0.7$, $r^2 = 0.5$, $p < 0.01$) (figura 2). Sin embargo, de acuerdo con la prueba de Bland Altman, y suponiendo que la angiografía es el *gold standard* para la evaluación de estenosis coronaria, la técnica epicárdica sobrestima estenosis menores y moderadas. Por el contrario, la ecocardiografía epicárdica parece subestimar estenosis más graves (mayores del 80%) de la DA, en comparación con la angiografía preoperatoria.¹⁰

Evaluación de la anastomosis AMII-DA en CRM sin CEC

La evaluación de las anastomosis entre la DA y la AMII se llevó a cabo antes del cierre del tórax. El transductor se aplicó directamente en la anastomosis (figura 3) y las imágenes se obtuvieron mediante planos longitudinales y transversales con el mismo dispositivo descrito más arriba.

Se realizó el barrido de 20 anastomosis entre DA y AMII en 20 pacientes sometidos a CRM sin CEC. En detalle, la longitud de la anastomosis propiamente dicha (D_A) y los diámetros de la AMII (D_M), la DA al pie de la anastomosis (D_1) y el diámetro de referencia de DA 5 a 10 mm distal a la anastomosis (D_2) (figura 4). Se calcularon los

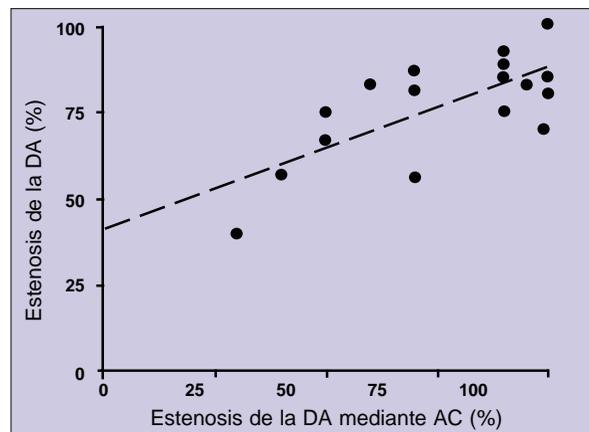


Figura 2. Se observó una relación positiva y significativa entre el grado de estenosis de la DA (%) mediante las imágenes epicárdicas (IE) y la angiografía coronaria (AC) ($R = 0.7$, $r^2 = 0.5$, $p < 0.01$) (Ref. 10).

Tabla 1. Características técnicas del transductor.

Nombre de la sonda	GE Vingmed i13Lv
Frecuencia nominal	10 MHz
Tipo de alineación	Alineación lineal plana
Forma	Ligeramente ovalada
Área de superficie	27.3 x 9.6 mm
Rango de profundidad optimizado	15-20 mm
Ancho máximo de las imágenes	19 mm

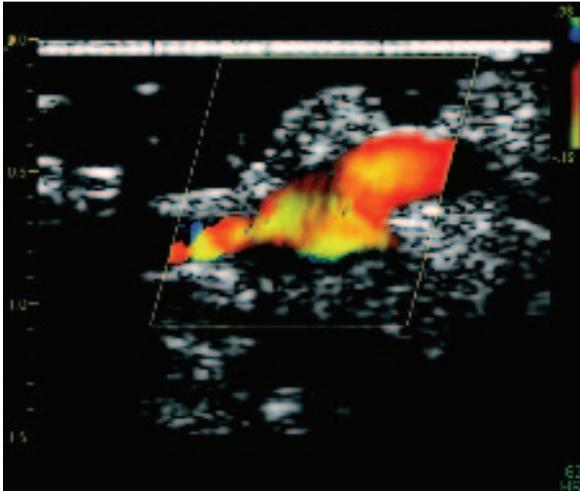


Figura 3. Barrido ecográfico Doppler color intraoperatorio de la anastomosis AMII-DA realizado sobre el corazón con el empleo del transductor epicárdico manual de 10 MHz.

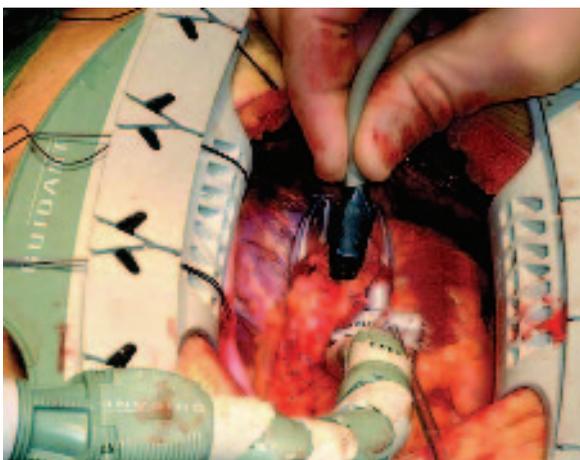


Figura 4. Imagen epicárdica de una anastomosis AMII-DA permeable. El injerto de la AMII se ve en la parte superior y la dirección del flujo se halla hacia la izquierda de la figura.

cocientes D_1/D_2 , D_A/D_2 , D_M/D_2 para visualizar la geometría de la anastomosis.¹¹

El transductor permitió un abordaje sencillo a las anastomosis. El barrido epicárdico no causó arritmias cardíacas o inestabilidad hemodinámica en ninguno de los pacientes. La evaluación ecográfica de la anastomosis AMII-DA no prolongó el tiempo quirúrgico total por más de diez minutos en ninguno de los pacientes. Más aun, dentro del acto operatorio y previo al cierre del tórax, se midió el flujo del injerto mediante flujometría de tiempo de tránsito (MediStim AS, Oslo, Noruega). El flujo de tránsito medio en los injertos AMII-DA fue de 29 ± 17 ml/min.

El análisis ecográfico epicárdico informó 19 anastomosis AMII-DA permeables (95%) (Figura 5). Se detectó una estenosis mayor del 50% en una anastomosis (5%) la cual pudo ser solucionada inmediatamente. Luego de la corrección, mediante el análisis ecográfico epicárdico se detectó que dicha anastomosis era permeable y que la flujometría del tiempo de tránsito se había incrementado de 22 ml/min a 40 ml/min. Los cálculos del diámetro medio y de sus cocientes como los descritos arriba se muestran en la tabla 2. De acuerdo con lo visualizado en el estudio Doppler color, no se observaron signos de alteraciones en el flujo sugerentes de estenosis de la anastomosis, a excepción del injerto que fue corregido con éxito.

Tras 8 meses (en promedio) luego de la CRM sin CEC que incluyó el barrido ultrasonográfico de las anastomosis AMII-DA, se realizó evaluación angiográfica en 20 pacientes. El injerto de la AMII se analizó de acuerdo con el flujo TIMI (*thrombolysis in myocardial infarction*) y la estadificación de FitzGibbon. Se halló que 18 de las 20 anastomosis presentaron flujo TIMI-III y grado A de FitzGibbon. En las anastomosis examinadas con éxito se detectó una anastomosis con estenosis de grado B de FitzGibbon (> 50%) durante el

Tabla 2. Parámetros evaluados por el barrido ultrasonográfico epicárdico en el plano anteroposterior de la anastomosis DA-AMII (Ref. 11).

Parámetro	Media \pm desvío estándar
D_1	0.15 ± 0.05 cm
D_2	0.16 ± 0.04 cm
D_A	0.49 ± 0.15 cm
D_M	0.22 ± 0.06 cm
D_1/D_2	0.89 ± 0.13
D_A/D_2	3.01 ± 1.01
D_M/D_2	1.31 ± 0.32

D_1 : diámetros de la DA en el pie de la anastomosis; D_2 : diámetro de DA 5 mm distal a la anastomosis; D_A : longitud de la anastomosis propiamente dicha; D_M : diámetros de AMII. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre D_1 y D_2 en la totalidad del grupo. Todas las otras dimensiones, así como las razones fueron significativamente diferentes de las demás (D_1 vs. D_2 : Ns., D_1 vs. D_A : $p < 0.001$, D_1 vs. D_M : $p < 0.001$, D_2 vs. D_A : $p < 0.001$, D_2 vs. D_M : $p < 0.001$, D_A vs. D_M : $p < 0.001$, D_1/D_2 vs. D_A/D_2 : $p < 0.001$, D_1/D_2 vs. D_M/D_2 : $p < 0.001$, D_A/D_2 vs. D_M/D_2 : $p < 0.001$).

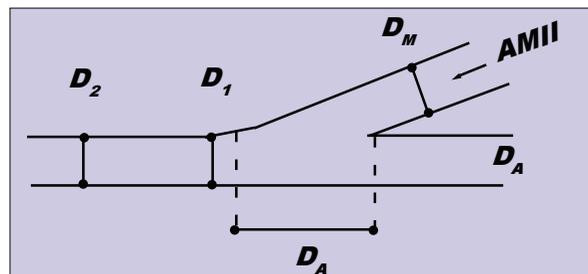


Figura 5. Esquema de la anastomosis AMII-DA que muestra los diámetros de las mediciones anteroposteriores según lo efectuado a través de la ecografía epicárdica: anastomosis propiamente dicha (DA), pie de la anastomosis (D_1), DA residual (D_2) e injerto de la AMII (D_M).

seguimiento. Una anastomosis con evaluación ecográfica intraoperatoria con un cociente D_1/D_2 de 0.87 (que fue cercano al promedio) estaba ocluida.¹²

Se efectuó angiografía coronaria cuantitativa (ACC) detallada en 10 pacientes con énfasis en la comparación del diámetro de la DA en el extremo de la anastomosis (D_1) y en la dirección de la corriente de su flujo descendente (D_2) en la vista lateral. La relación D_1/D_2 de los diámetros fue calculada y comparada con los valores correspondientes obtenidos durante el análisis ecográfico intraoperatorio. La ecografía Doppler color intraoperatoria permitió la evaluación detallada de la anastomosis AMII-DA, que se correlacionó significativamente con la evaluación de la ACC luego de los 8 meses ($r^2 = 0.62$; $p < 0.01$) (figura 6).¹² Así, el barrido ecográfico epicárdico de las anastomosis AMII-DA realizado sobre el corazón latiente puede reducir el riesgo de deterioro del flujo del injerto provocado por errores técnicos.¹²

Discusión

Según nuestra experiencia, hemos demostrado que el barrido Doppler color con un transductor epicárdico de 10 MHz puede realizar mediciones de los diámetros de los vasos y de las áreas lumenales de las arterias coronarias y permite el barrido intraoperatorio de las anastomosis de los puentes coronarios distales. En la evaluación de las estenosis de las arterias coronarias, las imágenes epicárdicas proporcionaron tres datos importantes: 1) el sitio, 2) el grado y 3) la forma de las lesiones. Las dos primeras también pueden obtenerse a través de la angiografía coronaria. Desafortunadamente, en algunas circunstancias la aterosclerosis coronaria no puede ser bien demostrada por vía angiográfica. La razón para esta falta de especificidad de la angiografía radica en el hecho de que el lumen de las lesiones ateromatosas coronarias puede mostrar una variación considerable en cuanto a su forma (redondeada, ovalada o compleja) y en su ubicación dentro del lumen original (excéntrico o concéntrico).^{13,14} El conocimiento a partir de la ecografía intravascular demuestra que la angiografía no es un verdadero *gold standard* para el diagnóstico de ateromas coronarios.

La forma de las lesiones coronarias y su ubicación dentro del lumen coronario residual, vistas por ultrasonido epicárdico, aportan información valiosa para el cirujano en el momento de decidir sobre la ubicación y la extensión de la arteriotomía coronaria. Una localización marcadamente excéntrica puede resultar que alguna

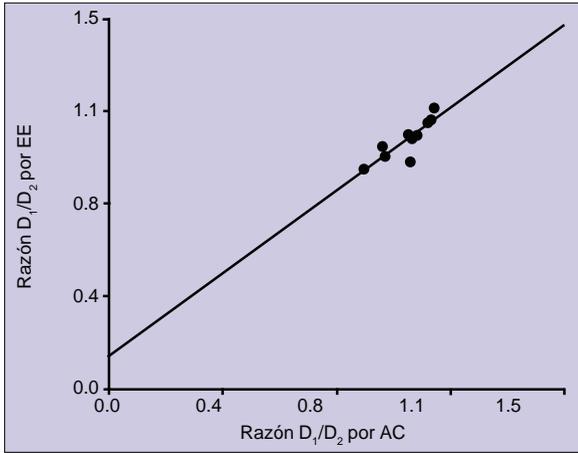


Figura 6. Se observó una correlación significativa en las razones D_1/D_2 evaluadas mediante ecografía epicárdica (EE) y angiografía coronaria (AC) cuantitativa. D_1 indica la DA al pie de la anastomosis; D_2 , la misma arteria 5-10 mm distal a la anastomosis propiamente dicha (Ref. 12).

porción de la circunferencia original del vaso esté libre de compromiso aterosclerótico. Por desgracia, una lesión excéntrica puede también ser subestimada o no identificada antes de la operación debido a la restricción angiográfica para las imágenes longitudinales.^{5,15} En consecuencia, el barrido epicárdico es capaz de aportar información nueva que la angiografía coronaria no puede: la forma del ateroma endoluminal coronario, como se puede observar en nuestras imágenes.

Al igual que con otras modalidades de diagnóstico ecográfico, la presencia de demasiado calcio en las paredes de las arterias coronarias impide la penetración del ultrasonido y reduce, de esta forma, el poder de la investigación. La estenosis de la DA de localización muy proximal o una arteria coronaria intramiocárdica ubicada muy profundamente puede también limitar la utilidad del ultrasonido epicárdico. En nuestro estudio, no pudimos identificar estenosis en una localización intramiocárdica muy profunda de la DA nativa, dado que la imagen se altera debido a la detección de flujo sanguíneo dentro del ventrículo. Así, no pudimos confirmar los hallazgos detectados en estudios previos que avalan el empleo del ultrasonido epicárdico para la detección de arterias coronarias localizadas profundamente.^{2,4,17}

Hemos demostrado que las anastomosis de la CRM pueden ser evaluadas con facilidad durante la operación con un pequeño transductor de matriz lineal diseñado especialmente para la cirugía coronaria. El sitio anastomótico se vio claramente en muchos de los casos, por lo que ambos extremos de la anastomosis, así como el vaso residual, pudieron ser visualizados. De las 20 anastomosis identificadas y clasificadas como buenas imágenes ecográficas, 19 eran claras, sin errores significativos. Se halló que una anastomosis AMII-DA era técnicamente inadecuada y fue revisada con éxito. Esto remarca la importancia de la evaluación del injerto luego de que se completa. Se visualizaron las anastomosis AMII-DA con mediciones precisas y reproducibles de D_A , D_M , D_1 y D_2 (figura 4). Además, las velocidades de los flujos a través de las anastomosis se visualizaron mediante codificación Doppler color y, a excepción del injerto que fue exitosamente reparado, no se detectaron alteraciones del flujo sugestivas de estenosis significativa.

Muchos expertos consideran la angiografía intraoperatoria como el *gold standard* para la evaluación de la calidad de las anastomosis, lo que permite la revisión inmediata de los errores técnicos. Sin embargo, los datos provenientes de diferentes estudios indican que la incidencia de estenosis clínicamente silentes y las oclusiones de las anastomosis detectadas durante la angiografía intraoperatoria¹⁸⁻²¹ son mayores que las observadas por angiografía en los primeros días posteriores a la cirugía.²²⁻²³ Hol y col.²¹ estudiaron la importancia de los hallazgos angiográficos intraoperatorios para la predicción de la permeabilidad a largo plazo luego de la cirugía sin CEC, y hallaron que el 73% de las lesiones significativas observadas en el período intraoperatorio en las anastomosis extensas desaparecieron a los 3 meses de seguimiento. De esta manera, la angiografía intraoperatoria no resultó buen predictor de permeabilidad tardía y se puede cuestionar la forma en la que los hallazgos angiográficos intraoperatorios deberían ser interpretados.

El ultrasonido epicárdico es una herramienta alternativa y sencilla capaz de detectar anomalías técnicas de las anastomosis distales que podrían afectar su revisión quirúrgica inmediata.

Cuando se evalúa una anastomosis distal con ecografía epicárdica, se debe prestar especial atención al pie, debido a que éste es la entrada de la arteria residual distal y el sitio más crítico de la anastomosis. Cada vez que aparece una anomalía técnica en este punto se producen alteraciones en el flujo que pueden provocar la oclusión temprana del injerto. Aunque una anastomosis técnicamente perfecta no garantiza permeabilidad a largo plazo, la fuerte correlación, en nuestra experiencia, entre la evaluación intraoperatoria de las anastomosis distales y la evaluación correspondiente de la misma anastomosis con angiografía de seguimiento, indica un fuerte valor predictor del análisis por ultrasonido del epicardio para evaluar la permeabilidad a largo plazo luego de la CRM.

También analizamos los injertos con flujoimetría de tiempo de tránsito, debido a que esta técnica es el único método ampliamente aceptado y convalidado para la evaluación intraoperatoria de la permeabilidad del injerto.^{1,8,9} Se halló que todos los injertos tuvieron una curva satisfactoria de flujo, lo que confirma los hallazgos positivos de las imágenes epicárdicas, y se demostró también la buena función de los injertos del puente que fueron bien demostrados por las imágenes epicárdicas.

Nuestros hallazgos avalan los resultados de estudios clínicos y experimentales previos que mostraron que la suficiencia técnica de los injertos de los puentes puede aumentarse con el empleo de ecocardiografía epicárdica.^{5,17,24} Varias instituciones informaron sobre la utilidad y especificidad del barrido epicárdico, pero los resultados iniciales alentadores obtenidos no fueron seguidos de amplia aplicación en la práctica clínica.^{2-7,13-18} La principal razón técnica fue el gran tamaño de la sonda ultrasónica, lo que permitió solamente la visualización de la DA, de las arterias diagonales y de la coronaria derecha proximal.^{2,7,10-18} Así, no se pudieron obtener imágenes de las ramas coronarias que tienen localización más lateral o detrás del corazón sin dislocarlo, lo que causa inestabilidad hemodinámica. Este contratiempo implica que el barrido epicárdico podría realizarse solo cuando el paciente se encuentra en *by-pass* cardiopulmonar. Además, los transductores iniciales (de generaciones previas) sólo proporcionaban imágenes en blanco y negro.^{2,3,5,6,17}

La introducción de transductores nuevos, de pequeñas dimensiones y con características Doppler color mejorará el uso extendido de la ecografía epicárdica en la cirugía coronaria. Cuando se realiza CRM sin CEC, el corazón se expone con suturas pericárdicas y estabilizadores modernos, de modo que el barrido epicárdico de todas las áreas del corazón es más fácil. Así, el valor de esta técnica podrá ser incalculable en la cirugía coronaria sin CEC, en especial para la evaluación de las anastomosis distales de los injertos.

Conclusión

El barrido ecográfico del epicardio a través de un transductor de formación lineal de 10 MHz GE Vingmed permitió de forma satisfactoria la obtención de imágenes de las estenosis coronarias y de las anastomosis distales de los injertos.

Las lesiones proximales, los vasos intramiocárdicos profundos, la tortuosidad de los vasos y las calcificaciones extensas pueden limitar la calidad de las imágenes obtenidas. La visualización en tiempo real de las anastomosis distales de los injertos permite que el cirujano lleve a cabo mediciones precisas de los componentes de las anastomosis, mejorando de esta manera la calidad de la CRM y el pronóstico y calidad de vida de los pacientes sometidos a esta intervención a largo plazo. Este dispositivo intraoperatorio debería ser empleado particularmente cuando se realiza cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com

bibliografía completa, palabras claves en castellano, keywords (inglés), especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor y artículo completo en inglés (*full text*).

La efectividad del sildenafil en hombres diabéticos con disfunción eréctil tratados exitosamente con autoinyección de drogas vasoactivas

The effectiveness of sildenafil in diabetic men with erectile dysfunction successfully treated with self-injections of vasoactive drugs

Medical School, University of Patras, Patras, Grecia



Petros Perimenis, Columnista Experto de SIIC
Associate Professor, Medical School, University of Patras,
Patras, Grecia

Página del autor: www.siiisalud.com/dato/dat039/04914018a.htm

Abstract

Switching to oral treatment is a challenge for diabetic men with erectile dysfunction (ED), who have started on and are successfully treated with self-injections of prostaglandin E1 (PGE1) or a mixture of PGE1 and papaverine (MIX). Ninety-five diabetic men (34 with type 1 and 61 with type 2) treated from 1 to 10 years with injections (31 men on PGE1 and 64 on MIX) switched to oral sildenafil on demand. The change was successful if the patient achieved even 1 erection firm enough for satisfactory intercourse. Thirteen men (13.7%), all with type 2 diabetes and previously treated with PGE1, responded to sildenafil. Thus, 41.9% of the patients treated with PGE1 responded. Patient age and duration of self-injection treatment negatively influenced the response to sildenafil, while type 2 diabetes and PGE1 previous treatment were significant determinants for response. The 13 responders recorded a rate of 57.6% successful attempts (136/236). Of the 13 responders, 11 were satisfied and changed treatment. Thus, the overall satisfaction with oral treatment and preference for change was 11.6%. This study provides evidence that despite the availability of effective oral agents, self-injections continue to be a highly effective therapy in diabetic men with ED. Those with type 1, already treated with a mixture of injected vasoactive drugs are not likely to respond to sildenafil, while the younger men with type 2 and injected with PGE1 are more likely to respond and change treatment.

Artículo completo en inglés: www.siiisalud.com/dato/dat039/04914018i.htm

Introducción

Aunque la disfunción eréctil (DE) afecta a más de un tercio de los hombres diabéticos,¹ esta complicación y su tratamiento fueron negados por mucho tiempo.² Recientemente, la investigación sobre la etiología y el manejo de la DE asociada con la diabetes³⁻⁵ enriqueció el aporte de ideas con vistas a un tratamiento con mejores resultados.

La neuropatía sensorial autonómica y periférica puede ser el factor principal para la DE diabética,³⁻⁵ mientras que la arteriopatía puede contribuir pero tiene importancia secundaria.⁴ También se ha enfatizado sobre el componente psicológico.⁶ Los pacien-

Resumen

El pasaje del tratamiento a la vía oral es un desafío para los hombres diabéticos con disfunción eréctil (DE) que comenzaron y que son tratados en forma efectiva con autoinyecciones de prostaglandina E1 (PGE1) o la combinación de PGE1 y papaverina (MIX). Noventa y cinco hombres (34 con diabetes tipo 1 y 61 con diabetes tipo 2) tratados entre 1 y 10 años con inyecciones (31 con PGE1 y 64 con MIX) realizaron el cambio por tratamiento oral a demanda con sildenafil. El cambio fue exitoso si el paciente lograba por lo menos una erección lo suficientemente firme como para mantener una relación sexual satisfactoria. Trece hombres (13.7%), todos con diabetes tipo 2 y tratados previamente con PGE1, respondieron al sildenafil. Por lo tanto, respondió el 41.9% de los pacientes tratados con PGE1. La edad del paciente y la duración del tratamiento con autoinyecciones tuvieron una influencia negativa sobre la respuesta al sildenafil, mientras que la diabetes tipo 2 y el tratamiento previo con PGE1 fueron determinantes significativos para la respuesta. Los 13 pacientes que respondieron registraron una tasa de intentos exitosos del 57.6% (136/236) y 11 estuvieron satisfechos y cambiaron la modalidad terapéutica. Así, la satisfacción global con el tratamiento por vía oral y la preferencia por el cambio fue del 11.6%. Este estudio aporta indicios de que, a pesar de la disponibilidad de agentes efectivos por vía oral, las autoinyecciones continúan siendo una terapéutica sumamente efectiva en hombres diabéticos con DE. Es poco probable que los pacientes con diabetes tipo 1, tratados previamente con una combinación de sustancias vasoactivas respondan al sildenafil, mientras que es más probable que los hombres más jóvenes con diabetes tipo 2 que utilizaron PGE1 respondan y cambien el tratamiento.

tes le temen más a la impotencia que a la ceguera o a otras complicaciones de la diabetes.⁷

Es más probable que los hombres diabéticos logren una respuesta satisfactoria con las inyecciones intracavernosas que aquellos con otros tipos de DE,⁸ pero aunque cumplan con el tratamiento,⁹ debido a la disponibilidad de medicación oral, preguntan por el cambio del régimen de inyecciones al de terapia oral. Evaluamos el éxito del cambio a sildenafil en pacientes diabéticos con DE que habían comenzado con autoinyecciones con buenos resultados.

Pacientes y métodos

Noventa y cinco hombres diabéticos (34 de tipo 1 y 61 de tipo 2) con DE fueron tratados en forma exitosa con autoinyecciones durante 1 a 10 años. Al comienzo, se determinaron las dosis de prostaglandina E1 (PGE1) o de la combinación de 20 µg de PGE1 y papaverina (MIX) de acuerdo con la respuesta evaluada mediante Rigiscan (Dacomed, Minneapolis, EE.UU.) por un período de 30 minutos luego de la inyección con estimulación visual simultánea. Se consideró que la respuesta fue satisfactoria si durante al menos diez minutos la circunferencia se incrementaba en 30 mm o más y si

Recepción: 17/2/2004 - Aprobación: 18/10/2004

Participaron en la investigación: Kostis Gyftopoulos, Evagelos Liatsikos, Lecturers in Urology; Kostas Giannitsas, Urologist; Spiros Markou, Epidemiologist; Anastasios Athanasopoulos, Assistant Professor of Urology; George Kartsanis, Ioannis Geramoutsos, Urologists; Geoge Barbalias, Professor of Urology, Medical School, University of Patras, Grecia.

Enviar correspondencia a: Petros Perimenis, Assoc. Prof of Urology, Medical School, University of Patras, 26500 Rio, Patras, Grecia

Tabla 1. Características demográficas de los hombres que cambiaron las autoinyecciones por sildenafil.

Característica	Valor mediano	Límites	IC 95%
No pts.: 95			
Edad	64	46-74	60.9-63.9
Duración de la diabetes	12	2-24	10.3-12.6
Duración de DE	6	1.5-17	6.0- 7.5
Duración de las inyecciones	5	1-10	4.3-5.3

Tabla 2. Impacto de los tratamientos previos y del tipo de diabetes sobre la respuesta al sildenafil.

Tratamiento previo*	Hombres trat.	Con respuesta	Sin respuesta
PGE1	31	13	18
MIX	64	-	64
Tipo de diabetes**			
Tipo 1	34	-	34
Tipo 2	61	13	48

* Prueba χ^2 (de dos extremos), $p < 0.0002$.

** Prueba exacta de Fischer (de dos extremos), $p = 0.008$.

la rigidez era del 70% o más. Inicialmente, todos habían sido evaluados con 10 o 20 μg de PGE1; el criterio utilizado para el cambio a MIX fue la ausencia de respuesta a la dosis de 20 μg . La dosis terapéutica se incrementó de acuerdo con la satisfacción del paciente. Cuando fue necesario, se incrementó la dosis de papaverina en 8 a 16 mg y hasta 40 mg. Al momento del cambio, 31 hombres eran tratados con PGE1 y 64 con MIX.

Luego de una semana de descanso sin administrárseles la medicación, comenzaron a utilizar 50 mg de sildenafil a demanda. Ninguno de los participantes recibía nitratos en alguna de sus formas. Se los instruyó sobre el uso de la medicación y se les ordenó que completasen un registro de eventos y que informaran sobre cualquier efecto adverso padecido. Se ajustó la dosis a 100 mg luego de dos intentos malogrados consecutivos con la utilización de 50 mg en ausencia de efectos adversos. Se planificó que el tratamiento oral durase tres meses y se realizó el seguimiento al mes de haberse realizado el cambio de tratamiento y al final del estudio. Se consideró que el cambio fue exitoso si el paciente informaba al menos un episodio de rigidez peniana adecuada para la penetración y el acto sexual (ítem 3 y 4 de IIEF).¹⁰ El análisis de intención de tratar incluyó todos los hombres que recibieron al menos una dosis de sildenafil. Se consideró que los participantes que discontinuaron el uso de la droga debido a insatisfacción realizaron un cambio terapéutico no satisfactorio. El resultado secundario fue el porcentaje de intentos satisfactorios de relaciones sexuales con el sildenafil y la satisfacción del paciente con el cambio.

Resultados

Las características demográficas de los hombres evaluados se describen en la tabla 1. De los 95 participantes, 13 (13.7%) respondieron al sildenafil. Todos los que respondieron habían sido tratados en forma previa con PGE1 y tenían diabetes tipo 2. De aquellos que no respondieron, 56 finalizaron el estudio, 25 lo discontinuaron tempranamente debido a la falta de respuesta y 1 debido a cefaleas recurrentes moderadas. Este último no registró ningún intento exitoso. Debido a que se registró la respuesta solamente entre los hombres tratados previamente con PGE1, los resultados muestran en particular un índice de respuesta de 41.9% (13 de 31 hombres) para aquellos tratados con PGE1.

La mediana de edad de los pacientes que respondieron fue 50 años (valores entre 46 y 69) y la de aquellos que no respondieron fue 65 años (valores entre 49 y 74). La respuesta al sildenafil estuvo influida negativamente por la edad del paciente (ANOVA, $p < 0.001$) y por la duración del tratamiento con autoinyecciones (ANOVA, $p < 0.001$). La distribución de las edades de los pacientes que respondieron y las de los que no lo hicieron se muestran en la figura 1. El tratamiento previo y el tipo de diabetes fueron determinantes significativos para la respuesta al sildenafil (tabla 2). La respuesta no fue influida por la duración de la diabetes y de la DE.

En conjunto, los pacientes estudiados registraron 1 322 intentos de coito tras el empleo de sildenafil (valor mediano 13.9), y de éstos, 136 (10.3%) fueron exitosos. Los 13 pacientes que respondieron al tratamiento registraron 236 intentos (valor mediano 18.2); 136 (57.6%) fueron exitosos para mantener relaciones. De estos 13 pacientes, 11 estuvieron satisfechos con el efecto del cambio del tratamiento sobre su vida sexual y prefirieron la terapia oral. De esta manera, la satisfacción global con el cambio del tratamiento fue del 11.6% (11 de 95 hombres). La satisfacción fue mayor (35.5%) para aquellos tratados previamente con PGE1 (11 de 31 participantes).

Discusión

El manejo terapéutico de la DE con autoinyecciones de drogas vasoactivas en hombres diabéticos, aun en la etapa de los agentes orales continúa siendo una modalidad sumamente efectiva, segura y bien aceptada.¹¹ Es más probable que este subgrupo de pacientes alcance una respuesta satisfactoria con las inyecciones intracavernosas que los hombres con otros tipos de DE.⁸ La PGE1 y la combinación de drogas vasoactivas, a través de mecanismos de acción diferentes, relajan en forma directa el tejido eréctil y causan rigidez peniana. Sus ventajas principales son el comienzo rápido de acción, su elevada eficacia y su relativa seguridad.

El primer tratamiento oral realmente efectivo para la DE, el sildenafil, se introdujo en el mercado en 1998 y cambió radicalmente el manejo de la disfunción sexual masculina. Este agente, que inhibe en forma selectiva la fosfodiesterasa tipo 5, realiza o aumenta la relajación del tejido eréctil y facilita la erección en respuesta a la estimulación sexual. Como método de tratamiento oral, discreto y no invasivo el sildenafil resultó más atractivo no sólo para los casos nuevos de DE sino también para los pacientes en tratamiento con autoinyecciones de drogas vasoactivas. Para aquellos hombres en tratamiento con inyecciones, la respuesta podría resultar en un cambio de una terapia invasiva hacia un tratamiento seguro y enteramente conservador.^{12,13} El cambio del tratamiento inyectable a otro por vía oral ya ha sido evaluado. Giuliano y col. informaron recientemente una respuesta del 69% al sildenafil oral en 176 pacientes de la población general de hombres con DE tratados satisfactoriamente con PGE1 intracavernosa.¹⁴ Lepore y Nosari evaluaron el cambio en hombres diabéticos con impotencia de duración media de 2.2 años, tratados satisfactoriamente con PGE1 durante menos de un año.¹⁵ Estos autores hallaron una respuesta positiva en el 63.5% de los pacientes estudiados. Por el contrario, este estudio evaluó la efectividad del sildenafil por vía oral y la posibilidad de cambio de terapéutica en un grupo de pacientes diabéticos con historia prolongada de DE grave, quienes se trataron en forma exitosa por tiempo prolongado con un único agente vasoactivo o con una combinación de agentes vasoactivos autoinyectados. Se realizó el cambio al tratamiento oral con sildenafil con una modalidad abierta, como sucede en la práctica clínica.

El criterio de respuesta al sildenafil oral no fue el inicio de una erección de igual rigidez a la lograda con las autoinyecciones previas, pero sí lo fue la erección adecuada para mantener rela-

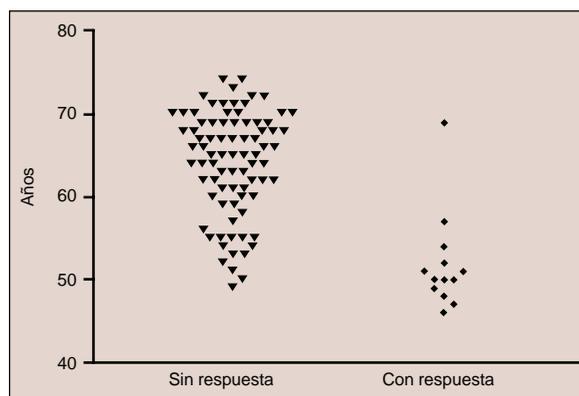


Figura 1. Distribución por edad de los pacientes con respuesta al sildenafil y sin respuesta al fármaco.

ciones sexuales, de acuerdo con los cuestionarios estándar utilizados. Nuestros datos muestran que sólo 13.7% de los hombres diabéticos tratados exitosamente con autoinyecciones tuvieron respuesta a la terapia con sildenafil oral, y que el 11.6% estuvieron satisfechos con el resultado sobre su vida sexual y cambiaron de tratamiento. En un estudio reciente de Montorsi y col., los hombres con DE que cambiaron una terapia estable con PGE1 a sildenafil (25 a 100 mg) estuvieron igualmente satisfechos con el comienzo y duración de la acción, y en la confianza para tomar parte en actividades sexuales, pero expresaron mayor satisfacción general con el tratamiento con sildenafil, mayor facilidad de uso, naturalidad del proceso eréctil e intención de continuar con la terapéutica. Además, sus parejas se encontraron en general más satisfechas, y sus respuestas se correlacionaron con la satisfacción expresada por el paciente. En comparación con las inyecciones de PGE1, estos datos sugieren que puede ser menos probable que estos pacientes discontinúen el uso de sildenafil para su disfunción eréctil.¹⁶ La diferencia con nuestros resultados puede deberse al hecho de que la impotencia de origen diabético es un trastorno de etiología multifactorial, más progresivo y clínicamente más grave que en la población general.¹⁷ Por ello es lógico que estos pacientes necesiten un tratamiento más enérgico. Si bien solamente se observó respuesta en los pacientes tratados antes con inyecciones de PGE1, la tasa de respuesta al sildenafil fue del 41.9% para este grupo. Aunque este porcentaje es satisfactorio, es significativamente menor que el informado cuando el cambio terapéutico se evaluó en la población general de hombres con DE.¹⁴ Esta diferencia destaca la gravedad clínica de la DE en pacientes diabéticos y enfatiza la importancia de la diabetes como factor predisponente para la DE.

Los resultados de nuestro estudio muestran con claridad que la inyección con combinaciones de sustancias vasoactivas es un factor pronóstico negativo para la respuesta al sildenafil por vía oral y al cambio del tratamiento, debido posiblemente a la gravedad de la patología subyacente. La falta de respuesta inicial o progresiva de estos hombres a 20 µg de PGE1 y la necesidad de cambiar a formas combinadas puede ser una evidencia de esta hipótesis. Además, estos pacientes necesitan con el tiempo dosis crecientes de sustancias vasoactivas para mantener una erección satisfactoria. El ajuste de la dosificación destaca la progresiva gravedad de la DE diabética. En un estudio previo acerca del intento de cambio de terapéutica en un grupo similar de pacientes que recibieron inyecciones por 1 a 7 años, el cambio no fue exitoso para los que recibieron MIX y no se asoció con la duración de las inyecciones.¹⁸ Los resultados de la presente serie, con aplicación de inyecciones durante 1 a 10 años, mostraron que a mayor duración del tratamiento con éstas, menor respuesta con el tratamiento oral. Las inyecciones frecuentes a largo plazo pueden afectar la musculatura peneana y limitar su respuesta al proceso eréctil, aunque no se halló que las inyecciones a largo plazo con PGE1 modificaran el tejido intracavernoso.¹⁹ Sin embargo, la influencia de la papaverina se desconoce.

La edad de los pacientes estudiados y la diabetes tipo 2 fueron determinantes significativos para la respuesta al sildenafil oral y para el cambio exitoso de terapéutica. El envejecimiento está considerado como un factor preponderante y causal para DE no solamente en la población general de hombres que buscan tratamiento,²⁰ sino también en el subgrupo de hombres diabéticos,¹⁷ en estos últimos debido a la relación directa entre la neuropatía y la edad del paciente.³ En general, la respuesta exitosa de los hombres más jóvenes se debe probablemente al hecho de que éstos pueden tener mayor capacidad eréctil residual en el cuerpo cavernoso y así responder en forma más efectiva. Existen signos de que la DE es más grave en pacientes con diabetes tipo 1 en comparación con los que presentan diabetes tipo 2. Un gran estudio epidemiológico multicéntrico mostró que los hombres insulino-dependientes tienden a informar disfunción sexual más frecuentemente que aquellos que no lo son.²¹ Otro ensayo clínico evaluó la gravedad de la DE en relación con el tipo de diabetes, y mostró que los hombres con diabetes tipo 1 padecen DE más grave.²² De esta manera, era esperable que los hombres jóvenes con diabetes tipo 2 respondiesen mejor al sildenafil oral que los individuos más añosos

tratados con insulina. Sin embargo, para una evaluación detallada del intento de cambio exitoso al tratamiento oral a partir de las inyecciones, la influencia y las interacciones de parámetros como la gravedad de la patología subyacente, la presencia de comorbilidades, el peso corporal, el hábito de fumar, los niveles plasmáticos de glucosa y otros tratamientos deben ser estudiados y evaluados.

El sildenafil administrado por vía oral fue seguro y bien tolerado, ya que solamente un paciente discontinuó el tratamiento debido a cefaleas recurrentes moderadas. Aunque fue seguro, el 26.3% de los pacientes estudiados discontinuaron el tratamiento en forma precoz debido a una respuesta insuficiente. Los abandonos tempranos, debido a las desilusiones con el tratamiento, socavan la evaluación final del intento de cambiar a una modalidad terapéutica enteramente conservadora. Tenemos que tomar conciencia de que estos hombres que se autoinyectan, y alguno de ellos luego de muchos años de impotencia, al menos respondieron a un tratamiento sumamente efectivo y recuperaron una vida sexual activa. Algunos pacientes son frecuentemente reacios al abandono de una terapia que les resulta efectiva y otros tienen grandes expectativas. Así, pueden abandonar tempranamente el intento de un cambio terapéutico si ellos concluyen que la nueva terapia no es mucho más eficaz de lo que se esperaban. El lanzamiento al mercado de nuevos inhibidores de la fosfodiesterasa 5 extenderá seguramente los intentos para el cambio hacia la terapia oral de pacientes que se inyectan, de los que tuvieron respuesta deficiente en el cambio a sildenafil y de otros que se sientan atraídos por sus características farmacocinéticas. El abandono temprano es un tema que debe preverse, ya que puede afectar a estudios similares en el futuro. Se debería alentar a los pacientes a continuar con los intentos y seguir con disciplina las indicaciones para la utilización de tratamiento oral. Es necesario reeducarlos en relación con las expectativas de la terapia oral y de las inyecciones. El hombre tratado tiene que comprender que la efectividad del tratamiento oral requiere de la presencia de libido y de estimulación sexual previas, y que el proceso eréctil es diferente entre las dos modalidades terapéuticas. Nosotros consideramos que el cambio satisfactorio en el tratamiento presupone un cambio exitoso en la mentalidad y en las expectativas.

En conclusión, casi el 14% de los pacientes diabéticos con DE grave tratados eficazmente con autoinyecciones de drogas vasoactivas respondieron al sildenafil por vía oral. Para aquellos que se inyectaban con PGE1 la tasa de respuesta fue mayor, del 42%. En conjunto, el 12% estuvo satisfecho y a la larga cambió de tratamiento. Es más probable que los hombres más jóvenes, no insulino-dependientes e inyectados con PGE1 presenten buena respuesta. No es probable que los pacientes tratados con una combinación de drogas vasoactivas respondan a la terapia oral. Aunque los hombres con DE prefieren sin duda los regímenes de tratamiento oral, las inyecciones con drogas vasoactivas continúan siendo una modalidad sumamente efectiva en subgrupos especiales de pacientes, como los individuos diabéticos. Se espera que nuevos compuestos sean puestos a prueba en el intento de cambio de las inyecciones al tratamiento oral.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com
bibliografía completa, palabras claves en castellano, keywords (inglés),
especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor y
artículo completo en inglés (full text).

Homocisteína en hemodiálisis crónica

Homocysteine in chronic hemodialysis

Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siiisalud.com/dato/dat043/05621013a.htm



Hernán Trimarchi, Columnista Experto de SIIC
Médico nefrólogo; Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Página del autor: www.siiisalud.com/dato/dat043/05621013a.htm

Abstract

Homocysteine is an independent risk factor for cardiovascular disease in the general population. In addition, it plays a main role in the development of atherogenesis and thrombosis. Hyperhomocysteinemia may be due to genetic factors, vitamin deficiencies, endocrinopathies, renal failure, hepatic disorders and certain drugs. Therefore, end-stage renal disease and hemodialysis patients suffer the toxic effects of high levels of homocysteine. Hyperhomocysteinemia is present in nearly 90% of dialysis patients. Therefore it seems mandatory to treat this metabolic disorder vigorously. Our group found that folic acid is capable of decreasing homocysteine levels. Moreover, the addition of intravenous methylcobalamin potentiates this effect, while the administration of methylcobalamin alone could not normalize homocysteine blood levels. During follow-up, it was observed that a subgroup of patients required a higher dose of folic acid to reduce homocysteine blood concentrations. Homozygous patients and, to a lesser extent heterozygous, of the C677T thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase presented a reduced catalytic activity and required a higher folic acid dose. Thrombotic events in hemodialysis vascular-access were similar in all patients, suggesting that the treatment of hyperhomocysteinemia was the key to lower the risk of thrombosis.

Resumen

La homocisteína es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular en la población general. Además, desempeña un papel principal en la aparición de aterogénesis y trombosis vasculares. La hiperhomocisteinemia puede deberse a factores genéticos, deficiencias vitamínicas, endocrinopatías, insuficiencia renal, trastornos hepáticos y a ciertas drogas. Así pues, los pacientes con enfermedad renal crónica terminal y en hemodiálisis están bajo los efectos tóxicos de la homocisteína. La hiperhomocisteinemia está presente en cerca del 90% de los pacientes en diálisis. Es obligatorio, entonces, tratar vigorosamente este trastorno metabólico. Nuestro grupo encontró que el ácido fólico es un tratamiento eficaz para disminuir los niveles de homocisteína y que el agregado de metilcobalamina i.v. potencia este efecto; sin embargo, la metilcobalamina por sí sola fue insuficiente para normalizar la homocisteína. Con el tiempo, un grupo de pacientes requirió dosis más elevadas de ácido fólico para reducir la hiperhomocisteinemia. Los pacientes homocigotas y, en menor medida los heterocigotas, para la variante termolábil C677T de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa presentaron una actividad catalítica reducida reflejada en una dosis más alta de ácido fólico necesaria para normalizar la homocisteinemia. Los efectos trombóticos vasculares fueron similares en todos los pacientes, lo cual sugiere que el tratamiento de la hiperhomocisteinemia es la llave para disminuir el riesgo de trombosis.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, debido en gran parte a una elevada prevalencia de factores de riesgo ateroscleróticos conocidos en esta población. Uno de estos factores de riesgo prevalentes es la hipertensión arterial, que se encuentra en más del 80% de los pacientes en hemodiálisis; otro es la diabetes mellitus, que es la principal causa de enfermedad renal en la población en diálisis y la dislipemia, entre otros.^{1,2}

En los últimos años se demostró que la homocisteína, un aminoácido intermediario en el metabolismo de metionina a cisteína, es un factor de riesgo independiente de enfermedad vascular aterosclerótica y de tromboembolia venosa recurrente, en la población general, y en la insuficiencia renal crónica, en particular.¹⁻⁶ Se observó que por cada 1 $\mu\text{mol/litro}$ de aumento de la homocisteína por encima de sus valores normales ($10 \pm 5 \mu\text{mol/l}$), hay 3% de incremento en la mortalidad en los pacientes en hemodiálisis crónica.⁷ Este dato no es menor si se tiene en cuenta que, por otra parte, la insuficiencia renal crónica y, sobre todo, los tratamientos dialíticos exponen al endotelio a una carga de estrés oxidativo muy importante, en el cual la homocisteína juega, junto a otros factores, un papel relevante.⁸

La hiperhomocisteinemia puede originarse por trastornos genéticos, deficiencias vitamínicas, insuficiencia renal, enfermedad hepática, endocrinopatías o drogas.⁹⁻¹² En la insuficiencia renal crónica en particular, la hiperhomocisteinemia tiene

lugar con una asiduidad mayor que los otros factores de riesgo cardiovascular cuando se los compara con la población general,¹³ llegando en algunos informes hasta el 83% de los individuos.^{14,15} Es entonces que cuando se evalúan las causas de la hiperhomocisteinemia, las deficiencias vitamínicas son el factor sobre el cual se puede actuar en forma inmediata para disminuir los valores de este aminoácido sulfurado tóxico. El ácido fólico, el fosfato de piridoxal (vitamina B₆) y la metilcobalamina (una de las cuatro formas en la que se encuentra la cobalamina o vitamina B₁₂ en el organismo) son los cofactores enzimáticos más importantes que intervienen en el metabolismo de la homocisteína. La homocisteína se metaboliza por dos vías: una, la menos importante en condiciones normales, es por medio de la reacción de transulfuración. En este caso es el fosfato de piridoxal o vitamina B₆ el cofactor actuante. La otra vía, mucho más relevante fisiológicamente, es la remetilación, en la cual están involucrados, por un lado, el ácido fólico (que interviene como dador de grupos metilo) y, por el otro, la metilcobalamina,^{14,15} cofactor directo de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Esta enzima puede tener variantes genéticas con consecuencias clínicas, como la variante termolábil C677T. Los individuos heterocigotas, y los homocigotas más aun, tienen niveles más elevados de homocisteína que los individuos normales.

Antes de iniciar el tratamiento de la hiperhomocisteinemia es aconsejable conocer en el paciente los valores basales tanto de ácido fólico eritrocitario como de cobalamina, pues para un tratamiento exitoso se deben lograr niveles adecuados de ambas vitaminas concomitantemente. De esta forma, podrán actuar eficientemente como cofactores de la metionina sintetasa. Entre todos los tratamientos vitamínicos, el ácido fólico demostró ser uno de los más importantes. Varios trabajos mostraron que el ácido fólico, en dosis que varían entre 1 y 10 mg/día es útil y efectivo para disminuir los niveles de homocisteína a cifras que deben oscilar entre $10 \pm 5 \mu\text{mol/l}$. En este sentido, nuestro grupo demostró que la metilcobalamina intravenosa,

Recepción: 30/12/2004 - Aprobación: 28/6/2005

Participaron en la investigación: Pablo Young, Médico, Servicio de Clínica Médica; Emilio Freixas, Médico, Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Enviar correspondencia a: Hernán Trimarchi. Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74 (1280) Buenos Aires, Argentina.

cuando se utiliza como monoterapia para normalizar los niveles de homocisteína, incluso en dosis elevadas (500 µg dos veces por semana) no puede lograrlo por sí sola. Por otra parte, los pacientes tratados con ácido fólico vía oral a razón de 10 mg/día llegaron a niveles normales en aproximadamente 6 a 8 semanas. Sin embargo, notamos que si los pacientes son tratados con ambas vitaminas simultáneamente en las dosis antes detalladas, corrigen la hiperhomocisteinemia en alrededor de 4 semanas, en contraposición a la monoterapia con folatos, en cuyo caso alcanzan exitosamente la normalización de los valores de homocisteína en alrededor de 8 semanas.⁹

Cabe destacar que los pacientes que reciben metilcobalamina y ácido fólico se benefician en otros parámetros bioquímicos de relevante importancia como factores predictivos de mortalidad, como es el caso de la hemoglobina y la albuminemia.¹⁶ Las razones para una mayor dependencia de un tratamiento con ácido fólico son varias. La primera es que debido a la estructura química y a la cinética fisiológica de los folatos, éstos tienen una absorción más errática y una capacidad mucho menor de ser almacenados en el organismo que la cobalamina. La función primordial de los folatos en estos pasos catalíticos es contribuir con grupos metilos. La metilación está alterada seriamente en los pacientes urémicos.⁹

En general, los pacientes en diálisis presentan niveles de ácido fólico que están por debajo de los valores considerados como normales (10 ng/ml), mientras que en general la vitamina B₁₂ presenta niveles adecuados.⁹ No obstante, hay informes recientes, como el de Hoffer y col., que demostraron que el aporte de cianocobalamina intravenosa logra disminuir significativamente los niveles de homocisteína que habían sido parcialmente reducidos con ácido fólico.¹⁷ En contraposición con nuestros hallazgos, Koyama y col. informaron que el agregado de metilcobalamina parenteral a razón de 500 µg posdiálisis a un régimen de alto aporte de ácido fólico redujo la homocisteína un 50% más del ya logrado con ácido fólico solamente.¹⁸

Uno de los efectos observados por nuestro grupo fue que luego de la normalización de los niveles de homocisteína en general, al año de iniciada la terapia vitamínica comenzaba a diferenciarse entre los pacientes tratados con ácido fólico un subgrupo de pacientes con una tendencia no significativa a elevar los niveles de homocisteína. Este subgrupo de pacientes no era diferente del resto en cuanto a características clínicas generales. Fue entonces cuando decidimos estudiar la variante genética termolábil C677T de la enzima MTHFR en nuestra población en hemodiálisis.¹⁹ Sobre un total de 27 pacientes, 52% de la población era normal para la enzima, 48% era heterocigota y 4% era homocigota, cifras que coinciden con la distribución de la población general. Así pues, los pacientes que mostraban una tendencia no significativa a elevar los niveles de homocisteína eran los heterocigotas para la enzima MTHFR. Los pacientes homocigotas fueron excluidos por su bajo número, pero la observación fue que los requerimientos de folatos eran el doble de los necesarios para los heterocigotas para normalizar los niveles de homocisteína.

Es interesante comentar que se notó una asociación entre la población heterocigota y los niveles en el límite inferior normal de cobalamina. Curiosamente, más del 50% de los pacientes heterocigotas estaban infectados con *Helicobacter pylori*, una causa de deficiencia de cobalamina.²⁰ En otro estudio publicado más recientemente, informamos que aquellos pacientes con niveles disminuidos de cobalamina que eran positivos para *Helicobacter pylori*, tenían niveles más elevados de homocisteína que el resto de los pacientes.²¹

Finalmente, si los valores de homocisteína se mantienen en valores normales con terapia vitamínica, la causa genética de la hiperhomocisteinemia deja de ser un riesgo, sea el paciente homocigota o heterocigota. No obstante, en los homocigotas es probable que el requerimiento de ácido fólico oscile alrededor de los 20 mg/día.

Otra de las complicaciones señaladas de la hiperhomocisteinemia es la trombosis vascular. La calidad y la permeabilidad de los accesos vasculares en hemodiálisis son de vital importancia y su compromiso aumenta la morbimortalidad de estos individuos. Es por ello que evaluamos el riesgo de los pacientes en hemodiálisis de trombosar sus accesos vasculares respecto de

la variante termolábil de la MTHFR y demostramos que el tratamiento de la hiperhomocisteinemia con 10 mg/día de ácido fólico es la medida más importante para implementar, ya que los eventos trombóticos no fueron estadísticamente diferentes entre los pacientes normales (21.7%) y los heterocigotas (30.7%).²²

Recientemente, se publicaron algunos informes que señalan que si bien la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo cardiovascular ya conocido, la hipohomocisteinemia (homocisteínas en el cuartil más bajo de sus niveles sanguíneos: < 5 µmol/l) se asocia con mayores índices de hospitalización y de mortalidad, un fenómeno conocido como epidemiología inversa.²³ El riesgo de muerte de este subgrupo fue 2 veces mayor e independiente de la hipoalbuminemia. La razón de esta aparente paradoja se basaría en el hecho de que los pacientes con hipohomocisteinemia tienen un estado nutricional más deteriorado que el resto de los individuos, ya que al ser la homocisteína un metabolito intermedio en el catabolismo de la metionina, ésta tiene relación directa con el metabolismo de las proteínas. Sin embargo, no está claro si la hipohomocisteinemia se relaciona con un estado inflamatorio crónico y daño endotelial, aunque un trabajo reciente no encontró una relación directa entre esta deficiencia y marcadores como la interleuquina-6, el factor de necrosis tumoral alfa o la proteína C-reactiva.²³ De hecho, en estos casos es la hiperhomocisteinemia la que se correlaciona con el estrés oxidativo y el daño endotelial involucrado en la aterogénesis.

Como conclusión, es recomendable realizar en los pacientes en hemodiálisis la determinación de homocisteína, ácido fólico y vitamina B₁₂ al ingreso a la unidad, si bien este paso debería realizarse ante el diagnóstico inmediato de insuficiencia renal crónica. El aporte de ácido fólico por vía oral, en dosis que oscilan entre 1 y 10 mg/día, más el agregado de 1 mg de hidroxico-balamina intravenosa cada 15 días o bien 500 µg de metilcobalamina intravenosa posdiálisis, son necesarios para un eficiente tratamiento de la hiperhomocisteinemia. De esta forma se podrá conocer y eventualmente corregir con facilidad, eficientemente, a bajo costo y sin efectos adversos relevantes, un factor de riesgo vascular independiente en la población con insuficiencia renal crónica y contribuir, por cierto, a disminuir la ya elevada morbimortalidad de los pacientes con insuficiencia renal crónica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».



Destacan la relación entre el proceso aterogénico y las enfermedades autoinmunes

The relationship between atherogenic process and autoimmune diseases is highlighted

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«En quienes padecen enfermedades autoinmunes se observa una rápida progresión de la aterosclerosis sin que medien factores de riesgo que la justifiquen, lo que indica que existe una fuerte relación entre la autoinmunidad y el proceso aterogénico.»



Entrevista exclusiva a

Omar Raúl Espondaburu

Bioquímico, Sección Química Clínica

Institución: Hospital Interzonal General de Agudos Pedro Fiorito. Buenos Aires. Argentina

Página del autor: www.siic.com/dato/dat044/05829015a.htm

¿Cuál es la relación entre enfermedades autoinmunes y aterosclerosis?

En los enfermos que padecen enfermedades autoinmunes se observa una rápida progresión de la aterosclerosis sin que medien factores de riesgo que la justifiquen, lo que nos indica que existe una fuerte relación entre la autoinmunidad y el proceso aterogénico. Esta relación se pone en evidencia cuando se comparan los mecanismos bioquímicos que tienen lugar en ambas patologías, ya que surge una serie de características que son comunes a ambas: se observa un aumento en la expresión de citoquinas y factores de crecimiento que interrelacionan distintos tipos celulares; se incrementa el reclutamiento de células proinflamatorias; aumenta la expresión de moléculas de adhesión, y se sintetizan enzimas hidrolíticas capaces de degradar la matriz intercelular. Todos estos hechos se corresponden con el desarrollo de un proceso inflamatorio, siendo éste el punto de unión entre ambas patologías, la diferencia fundamental radica en el tipo de tejido en que se produce.

¿Cuáles son las principales enfermedades autoinmunes asociadas con la aterosclerosis y por qué?

Sin lugar a dudas, las enfermedades autoinmunes en las que más se investigó la relación con la aterosclerosis son aquellas que presentan la mayor incidencia, como artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido.

Si se tiene en cuenta que la activación del endotelio vascular es la etapa inicial del proceso aterogénico es posible predecir que cualquier enfermedad autoinmune caracterizada por un evento inflamatorio crónico es capaz de desencadenar la aterosclerosis a través de dos mecanismos simultáneos: el primero es consecuencia directa del proceso inflamatorio que provoca la activación de las células endoteliales vasculares a través de mediadores químicos propios de la inflamación; el segundo es consecuencia de la activación endotelial mediada por inmunocomplejos formados por los autoanticuerpos. Además, a estos mecanismos comunes se deben sumar otros que son característicos de cada enfermedad autoinmune y que hacen progresar la lesión vascular.

¿Qué factores están involucrados en la génesis del proceso aterogénico en pacientes portadores de enfermedades autoinmunes?

En los pacientes portadores de enfermedades autoinmunes los factores involucrados en la génesis del proceso aterogénico pueden dividirse en dos grupos:

a. Aquellos que están directamente asociados con la activación del endotelio vascular, como es el aumento en las concentraciones de citoquinas proinflamatorias, fundamentalmente IL-1 y TNF-alfa, que favorecen la expresión de moléculas de adhesión e intervienen en el reclutamiento celular, o como el depósito de inmunocomplejos que favorece la activación endotelial a través de la acción del complemento.

b. Aquellos que indirectamente producen la activación endotelial, como la creación de un estado protrombótico responsable de un depósito persistente de fibrina sobre el endotelio, que actúa como estímulo para su activación, o como la alteración del perfil lipídico

a niveles que favorecen el desarrollo de la placa ateromatosa.

¿Qué factores aceleran la aterosclerosis en la artritis reumatoidea?

Los factores que aceleran la aterosclerosis en los pacientes con artritis reumatoidea son: la activación del endotelio vascular a través del complemento mediada por el factor reumatoideo; un marcado aumento de citoquinas proinflamatorias, como la IL-1 y el TNF-alfa, que favorecen el reclutamiento celular a nivel de la pared de los vasos; la presencia de altos niveles séricos de proteína C-reactiva capaz de inducir la expresión de moléculas de adhesión sobre la pared vascular y, además, mediar la activación del complemento; el aumento en suero de sustancia amiloide A, que tiene efectos aterogénicos sobre plaquetas y leucocitos, y el desarrollo de un estado protrombótico, caracterizado por trombocitosis y niveles aumentados de fibrinógeno, factor de Von Willebrand y PAI-1.

Además, debe tenerse en cuenta que el tratamiento con esteroides que reciben estos pacientes condiciona hacia un perfil lipídico aterogénico, ya que lleva a un descenso del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y a un aumento del LDLc, lipoproteína (a) y homocisteína; a la vez que se incrementan tres factores de riesgo como la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y la obesidad.

En el caso del lupus eritematoso sistémico: ¿Cuáles son las causas que contribuyen al proceso ateroesclerótico?

Las principales causas que contribuyen al proceso aterogénico en los pacientes que padecen lupus eritematoso sistémico están relacionadas con:

a. El aumento en los niveles de LDL, ya que como consecuencia del daño renal que sufren estos pacientes provocado por el depósito de inmunocomplejos se produce hipoalbuminemia, a lo cual el hígado responde con sobreproducción de VLDL para compensar la disminución en la presión osmótica del plasma.

b. El daño renal provoca, además, una pérdida de HDL, fundamentalmente HDL3, por su pequeño tamaño.

c. La presencia de anticuerpos dirigidos contra la enzima lipoproteína lipasa determina una disminución en su vida media o un efecto inhibitor de su actividad, lo cual se traduce en un aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos que darán origen a LDL pequeñas y densas de alto poder aterogénico.

d. La presencia de anticuerpos antiApo AI provoca una disminución en la actividad antioxidante de la paraoxonasa, una enzima que circula en el plasma unida a las HDL. Los anticuerpos anti-Apo AI, al provocar el cambio estructural en esta apolipoproteína, alteran la incorporación del colesterol durante el transporte inverso, afectan la interacción con los receptores hepáticos de HDL y/o alteran la actividad de la Apo AI como cofactor de la lecitincolesterol acil transferasa.

e. La formación de complejos inmunes con anticuerpos anti-LDL oxidada estimula la secreción de citoquinas y factores de crecimiento por parte de los macrófagos, favoreciendo la acumulación lipídica en las células musculares lisas de la placa ateromatosa en crecimiento.

f. El aumento en la expresión y en la actividad de la enzima fosfolipasa A2 que caracteriza a estos pacientes, consecuencia de una mayor inducción provocada por los altos niveles de IL-1 y TNF-alfa, origina un aumento de lisofosfatidilcolina sobre la superficie de los macrófagos, las plaquetas y las células endoteliales, permitiendo una mayor formación de complejos inmunes con anticuerpos antilisosfatidilcolina.

En general, los factores que favorecen el desarrollo aterogénico en el lupus eritematoso sistémico están relacionados con la principal característica de esta enfermedad, que es la producción de anticuerpos dirigidos contra una multiplicidad de antígenos. Estos anticuerpos, al formar los correspondientes complejos inmunes activan el endotelio vascular a través de la acción del complemento.

En el síndrome antifosfolipídico: ¿Qué mecanismos directos e indirectos de los anticuerpos antifosfolípidos están involucrados en la aterosclerosis?

Los mecanismos directos por los cuales los anticuerpos antifosfolípidos contribuyen al proceso aterogénico están relacio-

nados con su capacidad *per se* de activar las células endoteliales, con promover la formación de células espumosas a través de la incorporación de inmunocomplejos a los macrófagos, y con favorecer la oxidación de las LDL, ya que los anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína I alteran la estructura de las HDL, disminuyendo la actividad antioxidante de la paraoxonasa.

Con respecto a los mecanismos indirectos por los cuales los anticuerpos antifosfolípidos están involucrados en la aterosclerosis, éstos se relacionan con su poder trombogénico y la creación de un estado protrombótico responsable de la activación endotelial, ya que son capaces de inducir un aumento en la síntesis de factor de Von Willebrand, factor tisular, moléculas de adhesión y tromboxano, a la vez que alteran o inhiben la actividad antitrombótica de la beta-2-glicoproteína I y de la proteína C.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat044/05829015.htm

Importancia del lavado de manos en el personal de la salud

Significance of hand-washing among health-care workers

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«El lavado de manos debe realizarse antes y después de explorar a un paciente; la frecuencia variará de acuerdo con el número de pacientes explorados.»

Entrevista exclusiva a

Luis Casanova Cardiel

Médico Infectólogo

Institución: Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda", Centro Médico Nacional Siglo XXI,

Instituto Mexicano del Seguro Social, México D. F., México

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat045/05906001a.htm

En su opinión: ¿A qué se debe la resistencia en el personal de la salud a lavarse las manos como parte de una estrategia preventiva?

Las respuestas serían tantas como el número de personas a las que se les preguntara ¿por qué no se lava las manos antes y después de revisar a cada paciente que atiende? Creo que es difícil encontrar una o más razones para esta resistencia, pero una fundamental es ignorar que acciones tan simples como el lavado de manos tienen efectos sobre el paciente que vamos a atender y sobre la comunidad en general.

¿Cuál sería la estrategia adecuada para promocionar y promover el lavado de manos en el personal de la salud?

Insistir con todo el personal de salud sobre la importancia de esta conducta por todos los medios, verbal al pasar visita, colocar cartelones sobre la cama del paciente y en sitios donde el médico acuda frecuentemente, como el baño, lugar donde se almacena papelería, así como la publicación de artículos sobre el tema.

¿Cuáles son las diferencias entre la flora transitoria y la flora residente en las manos?

La flora transitoria es la que adquiere el trabajador de la salud al entrar en contacto con el paciente y los equipos relacionados con la atención médica, es la más asociada a infecciones nosocomiales (bacilos gramnegativos, *Staphylococcus aureus*) y suele ser fácil de erradicar con el lavado de manos.

La flora residente suele incluir estafilococos coagulasa negativos y difteroides, es de difícil remoción con el lavado de manos y es raro que se asocie con infecciones nosocomiales.

¿Cuál es la frecuencia de lavado óptima para reducir las infecciones nosocomiales? ¿Debe ser igual en el área clínica y en la quirúrgica?

El lavado de manos debe realizarse antes y después de explorar a un paciente, por lo que la frecuencia variará de acuerdo con el

número de pacientes explorados. La frecuencia no será igual en el área quirúrgica, donde es importante seguir los lineamientos descritos más adelante.

¿Considera insuficiente la cantidad de literatura iberoamericana sobre el tema y, en caso afirmativo, a qué se debe la escasa información hallada?

Dado que no hay tradición de escribir literatura biomédica en Iberoamérica, el lavado de manos no es la excepción, por lo que sí es insuficiente; además no es tema de moda ni genera prebendas de la industria farmacéutica para que el cuerpo médico tenga motivaciones extra.

¿Cuáles son los beneficios obtenidos del lavado de manos?

Reducir las infecciones nosocomiales; sin embargo, es importante anotar que siempre habrá infecciones, pero la medida más simple para evitarlas es el lavado de manos.

Enumere las recomendaciones más importantes para el lavado y la desinfección de las manos.

1. Cuando las manos están visiblemente sucias o contaminadas con material proteináceo o están visiblemente contaminadas con sangre u otros líquidos corporales, lavar las manos con jabón antibacteriano o no antibacteriano y agua.
2. Si las manos no están visiblemente contaminadas, usar alcohol (alternativamente puede usarse jabón antibacteriano y agua).
3. Descontaminar las manos antes de tener contacto directo con los pacientes.
4. Descontaminar las manos antes de colocarse guantes para colocar catéter central.
5. Descontaminar las manos antes de colocarse guantes para instalar sondas urinarias, catéter periférico u otros dispositivos que no requieran procedimiento quirúrgico.
6. Descontaminar las manos después del contacto con la piel

intacta del paciente (al explorarlo, tomar el pulso o movilizarlo).
7. Descontaminar las manos después de haber tenido contacto con fluidos o excretas corporales, membranas mucosas, piel no intacta y heridas cubiertas si las manos no están visiblemente sucias.

8. Descontaminar las manos si se pasa de explorar una zona del cuerpo contaminada a una zona limpia.

9. Descontaminar las manos después del contacto con objetos inanimados, incluido equipo médico, adyacentes al paciente.

10. Descontaminar las manos después de quitarse los guantes.

11. Lavarse las manos con un jabón antibacteriano o no antibacteriano y agua antes y después de ir al baño.

12. Las toallas impregnadas con antimicrobianos pueden considerarse sustitutas para el lavado de manos con jabón no antibacteriano, pero no para el lavado de manos con jabón antibacteriano o desinfección con alcohol.

13. Lavar las manos con jabón antibacteriano o jabón no antibacteriano y agua si se sospecha o se ha tenido contacto con *Bacillus anthracis*. En estos casos, la acción "mecánica" de lavar y enjuagar tiene ventajas sobre agentes antisépticos (alcohol, cloro hexidina, ionóforos) que tienen pobre actividad sobre esporas.

Técnica del lavado de manos:

a. Cuando se utiliza alcohol para descontaminar las manos, debe colocarse éste en la palma de una mano y frotar ambas manos, cubriendo toda la superficie de las manos, hasta que estén secas.

b. Cuando se lavan las manos con jabón y agua, enjuagar inicialmente las manos para después aplicar la cantidad de jabón recomendada por el fabricante, frote las manos vigorosamente durante al menos 15 segundos, cubriendo toda la superficie de la mano y dedos. Enjuague las manos y séquelas con una toalla desechable, la cual deberá usarse para cerrar la llave. Evite usar agua caliente, ya que el riesgo de dermatitis es mayor si la exposición a agua caliente es repetitiva.

c. Pueden usarse diversas variedades de jabón en pasta, en barra o líquido cuando el lavado sea con jabón no antimicrobiano y agua; si se usa barra, el depositario del jabón debe tener adecuado drenaje, además de que es preferible usar barras pequeñas.

d. No se recomiendan toallas de uso múltiple o en forma de rollo en los hospitales.

Desinfección quirúrgica de manos:

a. Remover anillos, relojes y brazaletes antes de iniciar el cepillado quirúrgico.

b. Remover detritus subungueales, usando un limpiador de uñas bajo agua corriente.

c. Se recomienda lavado quirúrgico con jabón antibacteriano o desinfección con alcohol antes de colocarse guantes para procedimientos quirúrgicos.

d. Cuando se realice antisepsia quirúrgica usar jabón antimicrobiano en manos y antebrazos por el tiempo que recomienda el fabricante, usualmente 2 a 6 minutos; no son necesarios tiempos más largos.

e. Si se usa alcohol, lavar inicialmente con jabón antibacteriano y dejar secar el alcohol antes de colocarse los guantes.

Selección de agentes para el lavado de manos:

a. Provea al personal con productos eficaces para el lavado de manos, que tengan bajo potencial de irritación, particularmente cuando éstos sean usados muchas veces por jornada de trabajo. Esta recomendación se aplica a los productos usados antes y después de la atención de pacientes.

b. Solicite información al usuario acerca de la comodidad del producto. El precio no debe ser limitante para la selección del producto.

c. Cuando seleccione jabones antimicrobianos, no antimicrobianos o fórmulas basadas en alcohol, solicite información con respecto a cualquier interacción conocida con productos usados para limpiar las manos, con productos para el cuidado de la piel y con el tipo de guantes utilizados en la institución.

d. Antes de comprar, evalúe el sistema para que asegure que el equipo dispensa el volumen requerido de jabón antibacteriano o antiséptico.

e. No añada jabón a un dispensador parcialmente vacío, ya que lleva a contaminación bacteriana del jabón.

Cuidado de la piel:

a. Provea al trabajador de la salud con lociones y cremas para manos para minimizar la dermatitis por contacto asociada al lavado de manos.

b. Solicite información al proveedor acerca de los efectos adversos de los productos usados en la institución.

Otros aspectos de la higiene de manos:

a. No usar uñas artificiales cuando tenga contacto directo con pacientes.

b. Mantener las uñas cortas.

c. Usar guantes cuando se maneje sangre u otros líquidos corporales potencialmente infectantes.

d. Retirar los guantes inmediatamente después de atender al paciente. No usar los mismos guantes para dos pacientes y nunca lavarlos para reusarlos.

e. Cambiar guantes si se cambia de una zona anatómica contaminada a una "limpia".

f. No usar anillos.

Programas educacionales y motivacionales para el personal de la salud:

a. Como parte de un programa integral para mejorar las prácticas del lavado de manos, eduque al personal con respecto al tipo de contacto con aquellos pacientes que puedan generar contaminación a través de las manos, y de las ventajas y desventajas de varios métodos para lavado de manos.

b. Evalúe la adhesión del trabajador de la salud a la práctica de las recomendaciones y disponga personal para informar acerca de estas evaluaciones.

c. Estimular a pacientes y a familiares para que recuerden al equipo médico que descontaminen sus manos.

Medidas administrativas:

a. Hacer del lavado de manos una prioridad institucional y proveer apoyo administrativo y financiero apropiado.

b. Implementar un programa multidisciplinario dirigido a mejorar la adhesión del personal de salud a las recomendaciones.

c. Como parte de un programa multidisciplinario para mejorar la adhesión, proveer al personal de salud con un producto accesible basado en alcohol para el lavado de manos.

d. Para mejorar la adhesión del personal que labora en áreas de alta carga de trabajo, implementar dispensadores de alcohol a la entrada de esas áreas o al lado de la cama de los pacientes.

e. Almacene los contenedores con alcohol en gabinetes o áreas aprobadas para almacenar materiales inflamables.

¿Cómo se realiza una correcta evaluación desde el punto de vista de la relación costo-efectividad luego de implementar las normas acerca del lavado de manos en un centro médico?

Se debe vigilar y registrar periódicamente la adhesión, definida como el número de episodios de lavado de manos realizados por el personal sobre la oportunidad que tuvieron para el mismo, por turno y por servicio. Retroalimentar al personal acerca de su desempeño.

Registrar el volumen de alcohol (o antiséptico) requerido por 1 000 pacientes/día.

Vigilar la adhesión a la política de uñas cortas y no uso de uñas artificiales.

Cuando ocurran brotes, evaluar el cumplimiento del personal de la salud en el lavado de manos.



Transfusión autóloga de sangre para la ruptura del embarazo ectópico



Daniel Omofoma Selo-Ojeme, Columnista Experto de SIIC
Institución: Barnet & Chase Farm Hospitals NHS Trust, Londres, Reino Unido

Para determinar los resultados clínicos luego del empleo exclusivo de la autotransfusión de rescate en casos de ruptura de un embarazo ectópico, se llevó a cabo una búsqueda en Medline (desde enero de 1996 a septiembre de 2004). Se identificaron 22 estudios que incluyeron 797 casos de ruptura de este tipo de embarazo tratados con autotransfusión de rescate. Se recogieron datos acerca de las características clínicas, los hallazgos quirúrgicos y los resultados clínicos. El análisis de los datos mostró que el modo más frecuente de presentación en las mujeres que tuvieron autotransfusión fue el *shock* hipovolémico con hemoperitoneo significativo. A diferencia de los países en vías de desarrollo, que practicaron el método simple, los países desarrollados se basaron en el empleo de dispositivos para lograr el rescate celular intraoperatorio y la autotransfusión. En general, el volumen medio de sangre recuperada y autotransfundida fue superior a 1 000 ml. Los niveles de hemoglobinemia posteriores a la transfusión se hallaron uniformemente en relación con los valores pretransfusionales. Se registró un fallecimiento, el cual se debió a embolismo pulmonar; sin embargo, se hallaron nueve complicaciones mayores y menores asociadas con el procedimiento de autotransfusión de rescate. El rescate celular intraoperatorio y la autotransfusión parecen ser seguros y su uso debería alentarse para el manejo de la ruptura del embarazo ectópico.

Artículo completo: www.siiic.info/saludiciencia/136/158.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Revisión y comentarios sobre el tratamiento suministrado por el propio paciente a su pareja para las enfermedades de transmisión sexual

Matthew Hogben, Columnista Experto de SIIC
Institución: Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, EE.UU.

En los EE.UU., los profesionales de la salud pública muestran un creciente interés por el tratamiento suministrado por el propio paciente a su pareja (TSPP) para las enfermedades de transmisión sexual. Hasta hace poco, existían escasos datos con los cuales juzgar la eficacia relativa de este abordaje para el tratamiento de la pareja sexual pero, a partir de un ensayo controlado y aleatorizado realizado a mediados de los '90, el caudal de información ha crecido sustancialmente. En ese ensayo, que comparó los índices de reinfección por clamidias entre mujeres aleatorizadas para recibir TSPP con los correspondientes a las pacientes asignadas al tratamiento convencional, los investigadores encontraron una reducción del 20% en la reinfección por clamidias entre las pacientes asignadas a TSPP (12% reinfección), en comparación con las participantes que recibieron tratamiento convencional (15%). En este artículo describimos los ensayos controlados aleatorizados iniciales realizados para evaluar los TSPP en detalle, referimos varios ensayos sobre TSPP recientemente completados; discutimos la práctica corriente de los TSPP en el estado de California –donde se dictó una ley que permite explícitamente los TSPP para la infección por clamidias– y describimos las prácticas de TSPP para gonorrea y clamidiosis, comunicadas en una encuesta nacional entre médicos estadounidenses en los ámbitos privado y público. Finalmente, comentamos temas que requieren una evaluación ulterior para perfeccionar nuestra comprensión de todos los aspectos de los TSPP.

Artículo completo: www.siiic.info/saludiciencia/136/159.htm
Extensión aproximada: 10 páginas

Hipersensibilidad a la fluoresceína sódica



Débora J. Seigelshifer, Columnista Experta de SIIC
Institución: H.I.G.A. Eva Perón, San Martín, Buenos Aires, Argentina

La fluoresceína sódica es una xantina dibásica que se utiliza en oftalmología en forma tópica para las tonometrías y diagnóstico de lesiones coriorretinianas, y en forma oral o endovenosa como medio de contraste de las angiografías retinianas. Se informaron distintas reacciones adversas con todas sus vías de administración. Se clasifican en leves, moderadas y graves, según su intensidad y la necesidad de intervención médica. Con el objetivo de actualizar la incidencia de reacciones adversas producidas por su uso endovenoso, y la posibilidad de prevenir dichas reacciones por medio de pruebas cutáneas, se realizó un relevamiento de las publicaciones sobre el tema. La etiología de dichas reacciones es desconocida. Varias publicaciones describen pacientes que sufrieron *shock* anafilactoideo y sus pruebas cutáneas (*prick test* con fluoresceína sódica) fueron positivas, y en otras series de pacientes el *prick test* previo a la realización de la retinofluoresceinografía predijo el *shock*. En ninguno de los casos se pudo demostrar IgE específica, pero la aparición de las reacciones fue más frecuente en quienes ya se habían realizado una o más retinofluoresceinografías. **Conclusiones:** el *prick test* con fluoresceína sódica al 10% es útil para prevenir las reacciones adversas producidas por su uso endovenoso y descarta los falsos positivos de las reacciones intradérmicas.

Artículo completo: www.siiic.info/saludiciencia/136/160.htm
Extensión aproximada: 7 páginas



La cabergolina en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson



Pau Pastor, Columnista Experto de SIIC
Institución: Department of Psychiatry and Genetics, Washington University School of Medicine, St. Louis, EE.UU.

La cabergolina (1-[(6-alelilergolin-8 beta-il)carbonil]-1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilurea) es un novedoso agonista de los receptores dopaminérgicos D2 para la terapia farmacológica en la enfermedad de Parkinson (EP). La cabergolina tiene una vida media larga (alrededor de 68 horas) lo que permite su administración en dosis única diaria. En base a la información disponible en monoterapia, la cabergolina induce una mejoría de los síntomas similar a la proporcionada por otros agonistas dopaminérgicos. En pacientes con EP *de novo*, la cabergolina en monoterapia representa una opción adecuada para el tratamiento sintomático ya que mejora los síntomas motores, retrasa la aparición de complicaciones motoras por levoterapia y disminuye los requerimientos de levodopa. Como tratamiento coadyuvante a la levodopa es un fármaco apropiado debido a que mejora la función motora, reduce la intensidad y duración de los períodos *off* y reduce los requerimientos de levodopa. Estudios preliminares sugieren que la cabergolina es eficaz en el tratamiento de la acinesia y la distonía nocturna en la EP avanzada. La cabergolina es bien tolerada. Los efectos colaterales se producen principalmente a nivel del sistema nervioso central y del aparato digestivo. La eficacia de la cabergolina con respecto a otros agonistas dopaminérgicos en el control de los síntomas de la EP debe ser analizada en futuros estudios.

Artículo completo: www.siiic.info/saludiciencia/136/161.htm
Extensión aproximada: 11 páginas

Estudios iberoamericanos relevantes descritos por sus mismos autores. Los trabajos fueron recientemente editados en prestigiosas revistas biomédicas clasificadas por SIIC Data Bases.

Las páginas de www.siicsalud.com que se indican a continuación de cada Crónica contienen información adicional relacionada con los autores: referencias bibliográficas, citas bibliográficas de trabajos anteriores del autor, domicilio de correspondencia, teléfono, correo electrónico, dirección de la revista en Internet, cita en Medline, cita en SIIC Data Bases, otros participantes de la investigación, palabras clave, especialidades, etc.

Oxido nítrico en el proceso de regeneración hepática

Cristina Ester Carnovale*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Biochimica et Biophysica Acta* 1960:70-76, 2004

Rosario, Argentina (especial para SIIC):

El hígado tiene la capacidad de recuperarse ante un daño en su parénquima a través de la actividad proliferativa. Este proceso denominado regeneración hepática es definido como una respuesta orquestada inducida por estímulos específicos externos que involucra cambios secuenciales en la expresión de genes, factores de crecimiento y estructuras morfológicas.¹ Uno de los cambios que se producen inmediatamente después de una hepatectomía parcial es la inducción de la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y la concomitante liberación de óxido nítrico (NO).² El proceso de regeneración hepática es defectuoso en ratones *knock-out* para iNOS sugiriendo un papel importante del NO en el proceso proliferativo.³

El objetivo del presente trabajo fue analizar los posibles mecanismos celulares involucrados en la acción del NO en el equilibrio entre apoptosis y proliferación celular en el proceso de regeneración hepática. Para aclarar el papel del NO en este proceso estudiamos el efecto del aumento de NO (producido tanto por la inducción de iNOS como por la administración de un dador directo de NO) en la expresión de proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas, tanto como en los índices proliferativo y apoptótico. Se trabajó con cuatro grupos experimentales de ratas Wistar macho adultas: cirugía simulada (Sham, Sh), hepatectomía parcial del 70% (HP-C), hepatectomía parcial tratada con inductor de iNOS, lipopolisacárido (2 mg/kg de peso corporal, i.p.) (HP-LPS) y hepatectomía parcial tratada con dador externo de NO, nitroprusiato de sodio (2.5 mg/kg de peso corporal, administrada intravenosa a una velocidad de 1 ml/hora) (HP-SNP).^{4,5} Los animales fueron sacrificados a las 5 y 24 h posterior a la HP. El nivel iNOS en citosol hepático mostró un aumento del 34% en animales HP-C respecto de Sh medidos por *Western blot*;⁶ el tratamiento con LPS produjo un incremento del 30% con respecto a HP-C. Los tratamientos con LPS y SNP



produjeron un incremento en el contenido de nitratos citosólicos del 56% respecto de los animales hepatectomizados control. Las proteínas proapoptóticas Bax y p53 mostraron, por *Western blot*, un aumento significativo en los animales hepatectomizados tratados con LPS y SNP con respecto a los controles HP-C.⁶ Ambos tratamientos produjeron un incremento del 75% en el índice apoptótico estimado por la técnica de Túnel.⁷ Estos resultados sugieren que el aumento de NO resulta en un incremento de la muerte celular por apoptosis mediada por Bax y p53. No se observó modificaciones en el índice proliferativo del hígado remanente (medido por la técnica inmunohistoquímica de PCNA y por la técnica de incorporación de timidina tritiada al ADN) después de la inducción de iNOS y de la administración del dador externo de NO; demostrando que un aumento extra de NO no modifica el proceso proliferativo.^{8,9} Estos resultados sugieren que el NO tiene un papel importante en la regulación fina del proceso de regeneración hepática posterior a una hepatectomía parcial. El aumento extra de NO produce un marcado incremento en la apoptosis celular sin producir modificaciones en el proceso proliferativo, sugiriendo que el NO puede estar involucrado en el proceso de vascularización del hígado remanente.

CEC

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat045/05914006.htm

La edición en papel de *Biochimica et Biophysica Acta* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. La revista es indizada en Biosis, Chemical Abstracts, Current Contents/Life Sciences, Embase, Index Medicus, Index Medicus, Science Citation Index y SIIC Data Bases.

www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_B.htm#BBA-Molecular Basis of Disease

*CEC se desempeña en el Instituto de Fisiología Experimental, Rosario, Argentina

Características linfocitarias diferenciales de la depresión melancólica

Javier Schlatter Navarro*

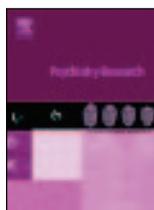
describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Psychiatry Research* 128:259-265, 2004

Pamplona, España (especial para SIIC):

Estudiamos diversos aspectos del sistema linfocitario en un grupo de 42 pacientes con depresión, divididos a su vez en dos grupos: depresión mayor melancólica y depresión no melancólica (depresión mayor no melancólica y distimia), así como en 20 controles sanos. El rango de edad fue de 18 a 65 años. Se realizó una primera valoración basal y otra con posterioridad a la remisión clínica, excepto en el caso de los controles sanos que sólo se valoraron una vez. Excluimos a aquellos que podían padecer una enfermedad o recibir un tratamiento que pudiera alterar la función inmunitaria.

Los aspectos estudiados del sistema linfocitario son: los subtipos distintos de linfocitos, la producción de citoquinas (IL-2 e IL-4) por estos linfocitos y la actividad citotóxica de los linfocitos *natural killer* (ACNK). También valoramos en los pacientes la intensidad de la depresión y de la ansiedad, así como el componente melancólico mediante diversas escalas (de Hamilton para la Depresión y la Ansiedad y de Newcastle, respectivamente).

Encontramos mayor población de linfocitos CD4+ y mayor *ratio* CD4+/CD8+ en los pacientes melancólicos respecto de los sanos en la valoración basal. Tras la remisión clínica, se mantiene la diferencia significativa de los CD4+, pero no así de la *ratio* linfocitaria. No encontramos ninguna diferencia en los subtipos de linfocitos de memoria y vírgen, ni en la población *natural killer*. Los linfocitos producen más IL-2 en ambos tipos de depresión frente a los sanos, presentando el grupo de pacientes



melancólicos un valor intermedio entre los no melancólicos y los sanos. No hay diferencias ni en la IL-2 ni en la IL-4 entre ambos subgrupos de depresión. La ACNK se encuentra disminuida durante la remisión en el grupo de deprimidos no melancólicos frente a los controles sanos, registrándose una correlación negativa entre la intensidad de la depresión en los pacientes con depresión no melancólica y dicha función. Encontramos por tanto algunos parámetros de activación (aumento CD4+ y CD4+/CD8+) y otros de inmunosupresión (disminución ACNK) del sistema linfocitario durante la depresión. Los pacientes con depresión melancólica podrían tener una alteración mayor de los subtipos de linfocitos que los no melancólicos.

JSN

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat044/05803019.htm

La edición en papel de *Psychiatry Research* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2004. La revista es indizada en Biosis, Chemical Abstracts, Current Contents/Life Sciences, Embase, Index Medicus, PsycINFO, Psychological Abstracts y SIIC Data Bases.

www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_P.htm#Psychiatry Research

*JSN se desempeña en el Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España

Primera evidencia serológica de infección por hantavirus en humanos en Colombia

Salim Mattar*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Emerging Infectious Diseases* 10(12):2263-226, 2004

Montería, Colombia (especial para SIIC):

Muchos hantavirus en el nuevo mundo causan síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) en las Américas. Todos los hantavirus que causan SPH son hospedados por roedores de la familia *Muridae*, subfamilia *Sigmodontinae* (ratas y ratones del nuevo mundo). El virus Sin Nombre (SNV) fue documentado en 1993, 25 o más genotipos hantavirus de sigmodontinos han sido descubiertos en las Américas; cada uno está asociado con una especie o subespecie de diferentes roedores. Hantavirus ha sido documentado en Sudamérica en Argentina, Chile, Paraguay, Uruguay, Bolivia, Brasil, Perú, y Venezuela, y en América Central, en Costa Rica y Panamá. Aunque fue documentado en cuatro países fronterizos, hantavirus no ha sido documentado en Colombia. Nosotros evaluamos la prevalencia de anticuerpos contra hantavirus en humanos por tamizaje de muestras de sangre de habitantes de zonas rurales de las provincias de Córdoba y Sucre, en Colombia. Trabajadores de 16 a 65 años de 12 comunidades fueron involucrados.

El Centro de Investigaciones de la Universidad de Córdoba aprobó el protocolo y el consentimiento informado por cada uno de los participantes en el estudio. Los participantes eran de bajo nivel socioeconómico y habitaban en casas con falta de agua y de electricidad. Estos trabajadores han vivido toda su vida en esas zonas; ninguno viajó fuera de Colombia. De enero a octubre de 2003, 88 muestras de sangre fueron obtenidas en 12 localidades. Las muestras fueron tamizadas por anticuerpos inmunoglobulina (Ig) G contra antígenos SNV por uso de ELISA. El análisis detectó, pero no distinguió, entre todos los hantavirus conocidos de sigmodontinos. Los anticuerpos contra SNV fueron detectados en 12 muestras (13.5%) que representaban 10 de 12 sitios. La prevalencia del sitio específico estuvo en un rango de 5% (1 de 19) a 50% (1 de 2). Excepto una categoría con muestras negativas, la prevalencia de IgG anti-SNV fue similar por ocupaciones (chi cuadrado = 0.03, df = 3, p = 0.998). Las 12 muestras de anticuerpos positivos fueron de trabajadores masculinos. Nosotros dividimos la población de estudio en cinco categorías de edades (18-24 años, n = 19; 25-34 años, n = 24; 35-44 años, n = 20; 45-54 años, n = 15; 55-70 años, n = 10) y se encontraron diferencias significativas entre las proporciones de personas con anticuerpos positivos (chi cuadrado = 9.8, df = 4, p = 0.04). Una alta prevalencia se encontró en el grupo de jóvenes



(16%-17%) y en el grupo de ancianos (40%); una muestra de anticuerpos positivos fue encontrada en el grupo de 35 a 54 años (3%). La prevalencia de anticuerpos contra el grupo del SNV en trabajadores rurales indica que por lo menos un grupo de hantavirus en roedores es endémico en el norte de Colombia y es frecuentemente transmitido a los habitantes de zonas rurales. Este hallazgo apoya la evidencia de que hantavirus y SPH son un problema en las Américas. La distribución bimodal de la infección entre los grupos de edad sugiere una exposición periódica y frecuente al virus. Preliminarmente los roedores muestreados no han producido alguna muestra de anticuerpo contra hantavirus positiva. Aunque su distribución está pobremente estudiada, ambos *Zygodontomys brevicauda* (reservorio de Calabazo virus en Panamá) y *Oligoryzomys fulvescens* (reservorio de Choclo virus, un agente conocido de SPH en Panamá) se creería que se encuentren en el norte de Colombia. Al norte de Colombia no encontramos ningún humano enfermo. Ninguno de los voluntarios con anticuerpos contra hantavirus informaron enfermedad compatible con SPH; sin embargo, algunos hantavirus pueden causar enfermedad moderada o no. El estudio mostró anticuerpos contra hantavirus (13% a 40%, prevalencia en Paraguay y norte de Argentina, Bolivia, norte de Brasil, y Panamá) en algunas poblaciones con pequeña evidencia de enfermedad. La infección en trabajadores rurales y la probable presencia de *O. fulvescens* en el norte de Colombia destaca la importancia del conocimiento de los clínicos y la vigilancia para el SPH. Un estudio de poblaciones de roedores sigmodontinos para identificar los hantavirus y sus hospederos es imperativa.

SM

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat044/05820003.htm

La edición en papel de *Emerging Infectious Diseases* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. La revista es indexada en Index Medicus/Medline, Current Contents, Excerpta Medica y SIIC Data Bases.

[www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_E.htm#Emerging Infectious Diseases](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_E.htm#Emerging%20Infectious%20Diseases)

*SM se desempeña en la Universidad de Córdoba, Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico, Montería, Colombia

Proteína de epitelio vesicular que podría tener un papel en la litiasis

María Paz Marzolo*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Journal of Lipid Research* 45:2185-2198, 2004

Santiago, Chile (especial para SIIC):

La litiasis biliar es una enfermedad de altísima prevalencia y costo en salud pública en países occidentales y en particular en Chile. Esta enfermedad es multifactorial y en ella participan tanto factores ambientales como genéticos.^{1,2} En general se acepta que uno de los elementos centrales de esta enfermedad, caracterizada por la presencia de cálculos de colesterol en la vesícula biliar, es el resultado de dos fenómenos complejos que llevan a la sobresaturación de colesterol y posterior precipitación de éste en el lumen vesicular. Las causas llamadas primarias son las alteraciones en la secreción hepática de colesterol, fosfolípidos y sales biliares.^{3,4} Secundariamente, la formación de cálculos también depende de procesos que tienen lugar en la vesícula biliar misma, incluyendo cambios en propiedades fisicoquímicas de los lípidos biliares y la motilidad de la vesícula.^{5,6} Se sabe que, entre otros procesos, el epitelio de la vesícula biliar puede regular en contenido y composición de los lípidos, mediante eventos de absorción de colesterol.⁷ Sin embargo, la naturaleza de los elementos moleculares involucrados en este evento de desconocen. La megalina es una proteína de membrana y uno de los miembros más grandes de la familia de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDLR). La cubilina es un correceptor que se asocia a megalina y periféricamente a la membrana.⁸ Ambos receptores se expresan en el dominio apical de ciertos epitelios absorptivos como el riñón y el intestino delgado, donde unen e internalizan gran variedad de ligandos involucrados en el metabolismo de lipoproteínas, colesterol y vitaminas, entre otros. Dado que el epitelio de la vesícula biliar está expuesto a grandes cantidades de colesterol y lípidos contenidos en la bilis y debido a que la bilis contiene además varios ligandos de megalina y cubilina como apolipoproteínas E, J, A-I y calcio, evaluamos



la expresión de estos receptores en el epitelio vesicular. En este trabajo demostramos que la megalina y la cubilina se expresan en el epitelio vesicular humano y de ratón, tanto a nivel de ARN mensajero como de proteínas. Además, es interesante que demostramos que los niveles de megalina son regulados por ácidos biliares, presentes en la bilis normalmente y que son ligandos del receptor nuclear FXR (*farnesoid X receptor*). *In vivo*, la expresión de megalina en vesícula biliar fue estimulada en los ratones tratados con agonistas de FXR como el ácido cólico y quenodesoxicólico, y fuertemente reprimida por antagonistas como el ácido litocólico. Esta regulación fue también demostrada *in vitro* en una línea celular que expresa megalina. Dado el papel fisiológico de megalina en otros tejidos y a los solutos biliares que permiten su regulación, nuestros resultados sugieren que su función podría ser relevante en la fisiología y en algunas patologías de la vesícula biliar como es el caso de la litiasis biliar. Este hallazgo es de relevancia en la búsqueda de elementos genéticos que puedan asociarse a esta enfermedad y uno de los objetivos de nuestro trabajo futuro es evaluar polimorfismos en la expresión del gen de megalina en la población chilena.

MPM

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat044/05820002.htm

La edición en papel de *Journal of Lipid Research* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. La revista es indexada en SIIC Data Bases.

[www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_J2.htm#Journal of Lipid Research](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_J2.htm#Journal%20of%20Lipid%20Research)

*MPM se desempeña en la Pontificia Universidad Católica de Chile, Facultad de Ciencias Biológicas y Facultad de Medicina, Santiago, Chile

Velocidade de crescimento de recém-nascidos pré-termo adequados para a idade gestacional

Lêni Márcia Anchieta*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Jornal de Pediatria* 80(5):417-24, 2004

Belo Horizonte, Brasil (especial para SIIC):

Através das curvas de velocidade a dinâmica do crescimento do peso, perímetro cefálico e comprimento dos recém-nascidos pré-termo adequados para a idade gestacional pode ser melhor compreendida. As taxas de incorporação do peso e perímetro cefálico parecem ser mais próximas da análise de uma dinâmica de crescimento. Os recém-nascidos de menor peso apresentam maiores taxas de ganho de peso e de perímetro cefálico, inclusive com maior pico de velocidade, e há uma tendência deles aproximarem e alcançarem o peso e perímetro cefálico dos recém-nascidos maiores.

Através de acompanhamento longitudinal, do nascimento até a décima segunda semana de idade pós-natal, 260 recém-nascidos pré-termo adequados para a idade gestacional foram observados quanto ao peso, perímetro cefálico, comprimento, evolução clínica e oferta nutricional. As curvas construídas foram ajustadas pelo modelo matemático de Count e da derivada de sua equação obteve-se as taxas de ganho de peso (g/dia), perímetro cefálico e comprimento (cm/semana). Obteve-se as taxas de ganho de peso em g/kg/dia dividindo-se a média de ganho de peso (g/dia) pela média de peso (g) em cada tempo de acompanhamento, a partir da recuperação do peso de nascimento até o final do estudo. Para as variáveis perímetro cefálico e comprimento, utilizou-se a mesma metodologia, e os resultados expressos em centímetros e semanas.

Há uma aceleração da taxa de incremento de peso dentro das primeiras quatro semanas de vida, quando alcançam as maiores taxas tanto para o ganho de peso em g/dia quanto para o ganho de peso em g/kg/dia. No entanto, o incremento de ganho de peso é diretamente proporcional ao peso de nascimento, se expresso em g/dia, com maiores taxas para os recém-nascidos maiores, e inversamente proporcional ao peso de nascimento, se expresso em g/kg/dia, com maiores taxas para os recém-nascidos de menor peso de nascimento. Posteriormente à fase de aceleração, os recém-nascidos assumem a velocidade de crescimento normal, de acordo com o seu canal de crescimento e observa-se que há um aumento progressivo do ganho de peso em g/dia, e uma desaceleração da taxa ganho de peso em g/kg/dia. Diferentemente da variável peso, o aumento do perímetro cefálico é



inversamente proporcional ao peso de nascimento, ou seja, quanto menor o peso de nascimento, maior o incremento de perímetro cefálico, tanto para as taxas expressas em cm/semana quanto para as expressas em cm/m/semana, sendo claro que a relação não se estabelece com o peso de nascimento, mas sim com a idade gestacional. Assim, os recém-nascidos menores apresentam uma aceleração do crescimento do perímetro cefálico até a quarta semana, e após uma aceleração máxima, esse incremento do perímetro cefálico diminui progressivamente, embora continuem apresentando um aumento do crescimento do perímetro cefálico. Para os recém-nascidos maiores observa-se apenas a fase de diminuição da taxa de ganho de perímetro cefálico.

Em relação ao comprimento não se observa qualquer relação de proporcionalidade em relação ao peso de nascimento quando as taxas são expressas em cm/semana. Somente quando as taxas são expressas em cm/m/semana é que o ganho de comprimento é inversamente proporcional ao peso de nascimento. Os recém-nascidos de menor peso apresentam maior ganho de comprimento dentro das primeiras cinco semanas enquanto os recém-nascidos maiores evoluem com diminuição da velocidade de crescimento do comprimento.

A monitorização do crescimento dos recém-nascidos pré-termo deve ser uma prioridade dentro das unidades neonatais já que a taxa de sobrevivência vem aumentando e o déficit de crescimento pós-natal é uma realidade como uma das principais morbidades entre os mesmos.

LMA

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat044/05803015.htm

La edición en papel de *Jornal de Pediatria* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. La revista es indizada en Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scielo, Embase/Excerpta Medica, Medical Research Index, University Microfilms International y SIIC Data Bases.

www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_J.htm#Jornal de Pediatria

*LMA se desempeña en el Hospital das Clínicas, Belo Horizonte, Brasil

Comportamiento del flujo sanguíneo de la piel con diferentes maniobras respiratorias en el síndrome de Raynaud

Gabriela Ortiz Nieva*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Archivos de Cardiología de México* 74(3)181-91, 2004

México DF, México (especial para SIIC):

Los cambios del flujo sanguíneo de la piel (FSP) en respuesta a diferentes maniobras respiratorias se han estudiado en pacientes sanos; estos cambios se deben a estimulación del sistema nervioso autónomo y en particular a la actividad de pequeñas fibras C simpáticas pobremente mielinizadas, que se encuentran involucradas en la regulación de la microcirculación y en la respuesta simpático-cutánea, ya que esta última resulta de la activación del potencial de acción de las glándulas sudoríparas, producido por las fibras C eferentes simpáticas. Se ha descrito que en el síndrome de Raynaud se encuentra alterado el reflejo simpático de los vasos sanguíneos, manifestándose como episodios de isquemia cutánea digital que causan palidez, cianosis y rubor de los dedos de manos y pies al ser expuestos al frío o a estrés emocional, también se postula una alteración local en el endotelio de los vasos sanguíneos digitales o hipersensibilidad por deservación de los alfa-adrenorreceptores y de los receptores serotoninérgicos en los vasos sanguíneos de los dedos. Con el fin de conocer mejor la autorregulación del flujo sanguíneo de la piel de los pacientes con síndrome de Raynaud, condujimos nuestro trabajo hacia la estimulación del sistema nervioso autónomo mediante maniobras respiratorias, para lo cual analizamos los cambios de la frecuencia cardíaca y el FSP en sujetos sanos y en pacientes con síndrome de Raynaud durante la respiración espontánea (RE), la respiración rítmica (RR), la inspiración profunda repentina (IPR) y la maniobra de Valsalva (MV).

Se estudiaron entonces 22 sujetos sanos y 22 pacientes con síndrome de Raynaud secundario, a quienes se les midieron las siguientes variables: intervalo R-R del registro electrocardiográfico; amplitud de FSP; porcentaje de disminución de FSP y latencia de la máxima disminución del FSP.



Se observaron resultados interesantes al realizar la comparación de los sujetos sanos y los pacientes con síndrome de Raynaud: estos últimos presentaron mayor taquicardia en estadios basales, la amplitud del FSP se encontró menor durante la respiración espontánea y durante las maniobras respiratorias ($p < 0.001$) y se observó mayor tiempo de vasoconstricción, ya que la latencia promedio de recuperación del FSP estuvo prolongada en la IPR y en la MV.

Con esto concluimos que existe cierto daño endotelial de los vasos sanguíneos de la piel en los pacientes con síndrome de Raynaud, debido a que la amplitud del FSP basal estuvo disminuida durante períodos sin estimulación autonómica.

También se comprobó la hiperactividad simpática hacia los vasos sanguíneos de la piel al observar la importante disminución del FSP en la RR, la IPR y en la MV en comparación con los sujetos sanos.

GON

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat044/05802021.htm

La edición en papel de *Archivos de Cardiología de México* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 1985. La revista es indizada en Index Medicus, Index Medicus Latinoamericano, Embase/Excerpta Medica, Biological Abstracts, Biosis, Healthstar, Pascal, Artemisa, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y SIIC Data Bases.

www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_A3.htm#Archivos de Cardiología de México

*GON se desempeña en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Colonia Sección XVI, Talpan, México

Respuesta al tratamiento de niños chagásicos crónicos, con seguimiento prolongado

Mirtha Leonor Streiger*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 37(5)365-375, 2004

Santa Fe, Argentina (especial para SIIC):

Como no existe una postura homogénea sobre el tratamiento etiológico del infectado chagásico crónico, al médico asistencial (generalista, pediatra, cardiólogo) se le suele plantear una disyuntiva. Hay Recomendaciones Nacionales al respecto, pero dispares resultados de investigaciones en cuanto al beneficio que brindan. Cuando iniciamos este trabajo sólo se recomendaba el tratamiento específico en los casos de Chagas agudo (infección reciente). Luego surgieron investigaciones que mostraban su eficacia en niños infectados por vía transplacentaria, quienes recibieron la droga tripanocida ya superado el período agudo.

Relatamos nuestra experiencia de seguimiento de 95 niños chagásicos crónicos, entre 1 y 14 años de edad, residentes en área no endémica. No es un estudio aleatorizado. El mérito es el prolongado control de los pacientes (hasta 24 años). Aunque durante seguimientos longitudinales el grupo inicial disminuye (por migraciones, abandono, carencias económicas), comparamos la respuesta clínica, serológica y parasitológica de un grupo de niños con infección chagásica crónica que fueron tratados, con otros que no lo fueron.

Estudiamos antecedentes epidemiológicos (migraciones de área endémica, infección materna, transfusiones) para dilucidar la vía de infección.

Empleamos métodos serológicos convencionales: hemoaglutinación, aglutinación directa e inmunofluorescencia, considerando la obligatoriedad de 2 reacciones concordantes (OPS-OMS). Examen clínico complementado con ECG basal y Rx de tórax. En algunos niños realizamos examen parasitológico mediante xenodiagnóstico (Xd). Tratamiento: 12-15 mg nifurtimox/kg/día durante 45-60 días fraccionado en 2-3 tomas, o 5 mg benznidazol/kg/día durante 30 días, fraccionado en 2 tomas. Como los controles se realizaron en distintos tiempos, de acuerdo con la posibilidad del paciente, para el análisis utilizamos el método de curvas de supervivencia (Kaplan-Meyer).

Sólo pudimos establecer la probable vía de infección en el 22% de los niños, el resto estuvo expuesto a más de un factor de riesgo. No observamos asociación entre la forma de adquirirla y la negativización serológica.

La intolerancia al tratamiento fue baja: 3.8% y ningún grupo modificó su estado clínico durante el seguimiento.



Los no tratados mantuvieron su serología positiva. En los tratados, a menor edad fue mayor el porcentaje de negativización. Entre 1 y 4 años negativizó el 75%, de 5 a 6 años: 64%, de 7 a 8 años: 58%, y de 9 a 14: 43%. Del total de niños tratados (n = 49) negativizó un 59%.

En quienes recibieron tratamiento entre 1 a 6 años de edad, sus Ac desaparecieron con una mediana de 3 años y medio; para los tratados entre 7 y 14 años la mediana fue 8 años.

En menos del tercio de los niños que negativizaron serología final observamos reactividad intermitente (+/-/-) durante el seguimiento.

Aun la baja sensibilidad del Xd en Chagas crónico fue (+) en el 63% de 38 niños pretratamiento. En 23 niños postratamiento fue 100% negativo.

Es importante resaltar que estos niños, desde edad temprana, no estuvieron expuestos a reinfecciones.

Varias ya son madres, al negativizarse evitaron el riesgo de transmisión connatal a su descendencia.

El tratamiento específico disponible para la enfermedad de Chagas, aunque distante del ideal, confiere mayores beneficios cuando menor es la edad en que se tratan los niños infectados crónicamente por *T. cruzi* (en zonas libres de insectos triatomínicos: vinchucas). De allí la importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento temprano, así como el seguimiento prolongado para observar la evolución serológica.

MLS

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat045/05914010.htm

La edición en papel de *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2002. La revista es indizada en Bibliografía Brasileira de Medicina, Biosis, Excerpta Medica, Helminthological Abstract, Index Medicus, Lilacs, Medline, Protozoological Abstracts, Review of Medical and Veterinary Mycology, SIIC Data Bases, Tropical Diseases Bulletin, Zoological Record.

www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_R.htm#revsocbrasmedtrop

*MLS se desempeña en el Centro de Investigaciones sobre Endemias Nacionales «Dr. Ramón Carrillo». Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina

Impacto del HIV sobre la incidencia de tuberculosis

José Luis Calpe Calpe*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 8(10):1204-1212, 2004

Villajoyosa, España (especial para SIIC):

El ámbito del estudio corresponde al área sanitaria 15 de la Comunidad Valenciana. Los objetivos fueron describir las características epidemiológicas de la enfermedad tuberculosa (TB) en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y su influencia sobre la incidencia.

Para ello se estudiaron todos los casos nuevos de TB desde enero de 1987 a diciembre de 2001, se calculó la incidencia anual, la distribución por grupos de edad, exceso de casos atribuibles a HIV, fracción etiológica de riesgo (FER), fracción de población atribuible (FPA) y el factor f.

En este período se diagnosticaron 476 casos (459 TB, 16 ambientales y, una, mixta). El 76% de las ambientales ocurrió en HIV positivos con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). La incidencia media anual global fue de 24.6 por 100 000, con un descenso del 4% anual. Estaban coinfectados por el HIV 73 pacientes (16%), con una incidencia media para seropositivos de 3 834 por 100 000. El uso de drogas (59%) fue el principal factor de riesgo para los HIV+ y el contacto con TB en los HIV-. No se encontraron diferencias en la localización pulmonar o extrapulmonar entre grupos, pero sí en las mixtas ($p < 0.001$). En HIV+ existió menor proporción de infiltrados ($p < 0.001$) y cavitación ($p < 0.01$), mayor de adenopatías ($p < 0.001$), patrón miliar, nodular o radiografías



normales ($p < 0.001$). Los seropositivos presentaron 174 veces mayor probabilidad de desarrollar TB. La FER media atribuible a HIV fue de 99%, la FPA fue de 16% y el factor f de 1.19. La terapia con antirretrovirales de gran actividad (TARGA) descendió el riesgo de desarrollar TB en HIV positivos de un 80%.

Concluimos que la TB ha continuado su declive en nuestra área, aunque el HIV generó un exceso de casos que fue muy importante en la década del '90. La TARGA redujo el riesgo de TB en HIV+ y posiblemente contribuyó a la reducción de la tasa general de TB.

JLCC

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat044/05802027.htm

La edición en papel de *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. La revista es indizada en Index Medicus, Medline, Medlars, Excerpta Medica/EMBASE, SciSearch, Medical Documentation Service, ISI Alerting Services, Current Contents/Clinical Medicine, the Science Citation Index y SIIC Data Bases.

[www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_I.htm#Int Journal of Tuberc and Lung Dis](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_I.htm#Int%20Journal%20of%20Tuberc%20and%20Lung%20Dis)

*JLCC se desempeña en el Hospital Comarcal «Marina Baixa», Villajoyosa, España

Descripción de pacientes que por sus características clínicas, de diagnóstico, forma de presentación infrecuente, imágenes radiológicas o estudios histopatológicos demostrativos puedan resultar de interés para nuestros lectores.

Brote de *Candida parapsilosis* en una unidad de trasplante de médula ósea



María Teresa Rosanova

Servicios de Infectología y Microbiología, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

Introducción

Candida parapsilosis es un patógeno intranosocomial emergente.¹⁻⁵ Se trata de un hongo ubicuo que fue considerado no patógeno hasta 1940, cuando fue informado como causa de endocarditis fatal en un adicto a drogas intravenosas. Los brotes informados hasta la fecha afectaron a huéspedes inmunocomprometidos, neonatos, sobre todo si habían recibido antibióticos de amplio espectro o nutrición parenteral, pero hay poca información epidemiológica al respecto.⁶

La forma clínica más común es la bacteriemia asociada a catéteres. El uso de técnicas moleculares que permitan conocer el genotipo de *C. parapsilosis* facilita el estudio de la posible fuente productora de estos brotes para la implementación de medidas de prevención y control.⁷⁻¹²

El objetivo de esta presentación fue determinar algunos aspectos de las manifestaciones clínicas y epidemiológicas de un brote de infecciones por *C. parapsilosis* en la Unidad de Médula Ósea del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan de Buenos Aires.

Casos clínicos

Se estudiaron 3 pacientes internados en la mencionada unidad, con aislamiento de *C. parapsilosis* en hemocultivos. Dado que este patógeno no había sido identificado en esta unidad y dada la aparición de 3 casos en 3 de 5 pacientes, se definió como brote y se pusieron en marcha los estudios epidemiológicos.

En los 3 pacientes evaluados, el diagnóstico de fungemia se realizó con el método de lisis centrifugación. Se decidió realizar cultivos de vigilancia ante el primer aislamiento. Se realizaron cultivos para hongos en los pacientes sintomáticos internados en la unidad y en el personal de salud si se observaba la existencia de onicomiasis. En las habitaciones se realizó al menos un cultivo de la superficie de la pared o de la mesa de luz. Todas las especies de *Candida* aisladas fueron identificadas como *parapsilosis* de acuerdo con métodos convencionales. En todos los casos la identificación fue hecha de cultivos puros y en condiciones estándar.⁷⁻⁹ Para determinar la relación entre las 3 muestras de *C. parapsilosis* de los pacientes y la cuarta muestra, aislada de las manos de un trabajador de la unidad, se utilizó técnica de «Random PCR» que es una prueba de amplificación del ADN mediante el análisis del patrón de bandas por electroforesis del genoma de cada cepa de *C. parapsilosis*, la que fue realizada por el Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad del País Vasco, en Bilbao, España.¹³⁻¹⁴

De los tres pacientes con fungemia por *C. parapsilosis*, dos eran de sexo masculino y uno femenino. Sus edades eran 8, 8 y 12 años. Los tres tenían catéteres de larga permanencia y dos habían recibido alimentación parenteral. Todos tenían cultivos negativos inicialmente y sólo se positizaron a los días 5, 18 y 27 con posterioridad al trasplante de médula ósea.

Los catéteres fueron removidos. Se inició tratamiento con anfotericina B y la evolución fue favorable.

Participaron en la investigación: Patricia Santos, Carlos Figueroa, Hugo Paganini, Servicios de Infectología y Microbiología, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan; José Pontón, Rosario San Millán, Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Bilbao, España.

Se iniciaron cultivos de vigilancia del personal con onicomiasis; sólo una auxiliar de servicio tuvo cultivo positivo para *C. parapsilosis*. Los cultivos de las superficies ambientales fueron negativos.

En total hubo tres aislamientos de pacientes y uno del personal de salud. Estos cuatro aislamientos fueron sometidos a «Random PCR» para comparar las cepas entre sí y determinar si se trataba de la misma. El estudio reveló que las cuatro cepas eran semejantes, lo que sugirió el origen clonal del brote (figura 1).

Se reenfataron las medidas de control de infecciones. La auxiliar de servicio fue removida de la unidad. No se registraron nuevos brotes hasta el presente.

La hipótesis fue que las uñas del personal de salud fueron la fuente que favoreció el brote, como está descrito en la literatura.¹⁻³

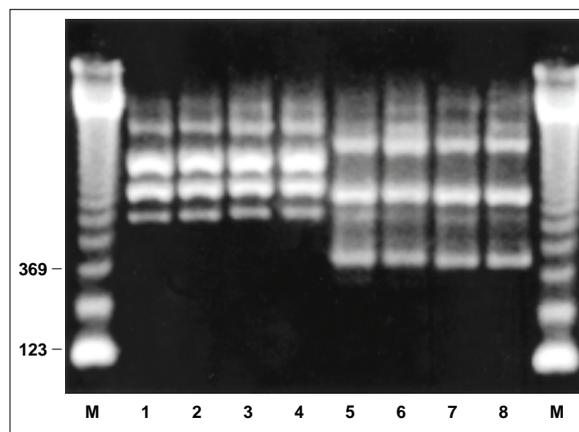


Figura 1. Patrones RAPD (amplificación de ADN) de 4 aislamientos de cepas relacionadas de *Candida parapsilosis*: 711 (bandas 1 y 5), 804 (bandas 2 y 6), 936 (bandas 3 y 7) y 333 (bandas 4 y 8) con primers B1.01 (bandas 1-4) y AB1.04 (bandas 5-8). Línea M, 123 pb del ADN (123 a 4 182 pb en incrementos de 123 bp) como marcador del tamaño molecular.

Discusión

Candida parapsilosis es un patógeno oportunista que produce infecciones asociadas a catéteres. Ha sido identificada hasta en 28% de las fungemias. No fue considerado un patógeno importante hasta que se identificaron infecciones graves, especialmente en huéspedes inmunocomprometidos y adictos a drogas endovenosas.^{1,4,5,10}

La manifestación clínica más frecuente son las infecciones asociadas a catéteres y las relacionadas con cirugía, intubación y alimentación parenteral, entre otras.^{2,4,5} Nuestros tres pacientes tuvieron fungemia asociada con catéteres intravasculares y dos de ellos habían recibido alimentación parenteral. Todos habían recibido antibióticos de amplio espectro.

Se ha informado baja mortalidad de estas fungemias al comparlas con las producidas por otras especies de *Candida*.¹⁰

Los tres pacientes tuvieron buena evolución tras el retiro de los catéteres y la administración de anfotericina B.

Poco se conoce de los reservorios de *C. parapsilosis*, pero algunos datos sugieren que se produce fungemia directamente a tra-

vés de fuentes del medio ambiente. Algunos estudios han considerado la portación del patógeno en las manos del personal del hospital como fuente de brotes.^{2,6,10} En este caso, una auxiliar de servicio tenía onicomicosis y se cultivó *C. parapsilosis* a partir de sus uñas.

Para estudiar la patogénesis y las posibles fuentes de infección se han empleado diversos métodos de identificación de cepas de *Candida* spp. Los estudios primitivos fueron mediante la identificación del fenotipo, pero actualmente los estudios de genotipo son mucho más útiles.¹¹⁻¹⁶ En este caso se estudió *C. parapsilosis* aisladas a través de «Random PCR».¹³

El aislamiento de cepas idénticas de los tres pacientes y del personal del hospital sugirió la probabilidad de que la fuente de

contagio fuera exógena, a través de las manos del personal de salud. Al reforzar las medidas de control de infecciones y remover de la unidad a la auxiliar de servicio no se diagnosticaron nuevos casos hasta el presente.

La epidemiología de las infecciones por *C. parapsilosis* es compleja y la diseminación en los pacientes hospitalizados suele ser un problema grave, ya que en general se trata de huéspedes inmunocomprometidos. El uso de técnicas de tipificación molecular permite confirmar los reservorios sospechados de ser la fuente de los brotes y facilitar la implementación de medidas de control de infecciones que permitan la resolución de los casos.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Bibliografía

1. Welbel S, Mcneil M, Randall J, Kuykendall T y col. *Candida parapsilosis* bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients. *Ped Inf Dis* 1996; 15:998-1002.
2. Plouffe JF, Brown DG, Silva J Jr, Eck T y col. Nosocomial outbreak of *Candida parapsilosis* fungemia related to intravenous infusions. *Arch Inter Med* 1977; 137:1686-9.
3. Sánchez V, Vázquez J, Barth-Jones D, Dembry L y col. Nosocomial acquisition of *Candida parapsilosis*: An epidemiologic study. *Am J of Med.* 1993; 94:577.
4. Solomon SL, Khabbaz RF, Parker RH, Anderson RL y col. An outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in patients receiving parenteral nutrition. *J Infect Dis* 1984; 149:98-102.
5. Weems JJ, Chamberland ME, Ward J, Willy M y col. *Candida parapsilosis* fungemia associated with parenteral nutrition and contaminated blood pressure transducers. *J Clin Microbiol* 1987; 25:1029-32.
6. Pfaller M. Nosocomial candidiasis: Emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clin Inf Dis* 1996; 22 (Suppl 2):S89-94.
7. Kreger-van Rij NJW. The yeast, a taxonomic study. Elsevier Science Publishers BV Amsterdam 1984.
8. Cris AE, Johnson LM, Burke PJ. Evaluation of the Microbial Identification System for the identification of clinically isolated yeasts. *J Clin Microbiol* 1996; 34:2408-10.
9. Freydiere AM, Guinet R. Rapid methods for identification of the most frequent clinical yeasts. *Rev Iberoam Micol*, 1997; 14:85-9.
10. Weems J Jr. *Candida parapsilosis*: Epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations and antimicrobial susceptibility. *Clin Inf Dis* 1992; 14:756-66.
11. Pfaller MA. Epidemiology of fungal infections: the promise of molecular typing. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1535-39.
12. Matthews R, Burnie J. Assessment of DNA fingerprint for rapid identification of outbreaks of systemic candidiasis. *BMJ* 1989; 298:354-57.
13. San Millán R, Quindós G, Garaizar J, Salesa R y col. Random amplification polymorphic DNA fingerprinting *Scedosporium prolificans*. *Journal of Clinical Microbiology* 1997; 35:2270-4.
14. Arif S, Barkham T, Power E and Howell S. Techniques for investigation of an apparent outbreak of infections with *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 1996; 34:2205-9.
15. Ruiz Diez B, Martínez V, Alvarez M, Rodríguez Tudela J y col. Molecular tracking of *Candida albicans* in a neonatal intensive care unit: long term colonization versus catheter related infections. *J Clin Microbiol* 1997; 35:3032-36.
16. Betremieux P, Chevrier S, Quindós G, Sullivan D. Use of DNA fingerprinting and biotyping methods to study a *Candida albicans* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Ped Infect Dis J* 1994; 13:899-905.