

# Aspectos clínicos de la tuberculosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

## *Clinical aspects of tuberculosis in patients infected with the human immunodeficiency virus*



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: [www.siicsalud.com/dato/dat046/05n25000a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/05n25000a.htm)

University of California San Francisco, San Francisco General Hospital, San Francisco, EE.UU.



Midori Kato-Maeda, Columnista Experta de SIIC  
 Director de Laboratorio, University of California San Francisco, San Francisco General Hospital, San Francisco, EE.UU.  
 Página de la autora: [www.siicsalud.com/dato/dat046/05n25000a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/05n25000a.htm)

### Abstract

*HIV infection is the single most important risk factor for tuberculosis. This article summarizes the epidemiology (with emphasis in Latin America and the Caribbean), as well as the clinical presentation, diagnosis and treatment of tuberculosis in patients infected with HIV. In Latin America and the Caribbean, 5.1% of the new cases of tuberculosis diagnosed in 2002 were attributed to HIV. The clinical presentation is similar to patients without HIV. However, with severe immunosuppression, the clinical presentation is atypical and is frequent to find extrapulmonary tuberculosis. Also, the sensitivity and specificity of the diagnostic methods decrease with the severity of the immunosuppression. The treatment is similar and effective as in patients without HIV infection. However there is a higher mortality if the immunosuppression is severe. Because these two epidemics have several issues in common, currently, the health care programs are organizing strategies to coordinate efforts to control these two infections.*

### Resumen

La infección por el HIV es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la tuberculosis activa. Este artículo resume los aspectos epidemiológicos (con énfasis en América latina y el Caribe), clínicos, diagnósticos y del tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el HIV. En América latina y el Caribe, 5.1% de los casos nuevos de tuberculosis diagnosticados en el 2002 se asociaron con el HIV. La presentación clínica de la tuberculosis es similar a la de los pacientes sin la infección viral. Sin embargo, conforme avanza la inmunosupresión, el cuadro clínico se vuelve más atípico y es frecuente observar formas extrapulmonares. Asimismo, la sensibilidad y la especificidad de los métodos diagnósticos disminuyen a medida que se profundiza la inmunodeficiencia. El tratamiento es efectivo, aunque existe mayor mortalidad cuando la inmunosupresión es grave. Debido a que estas dos epidemias tienen aspectos en común, actualmente los programas de salud están coordinando esfuerzos para lograr controlar ambas epidemias.

### Introducción

Los pacientes con infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* tienen un riesgo de 10% al año de contraer tuberculosis activa si están infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).<sup>1</sup> En contraste, los pacientes sin la infección retroviral tienen un riesgo de 10% durante el transcurso de su vida.<sup>2</sup> Esta diferencia se debe al efecto sinérgico de las dos infecciones. Por un lado, el HIV origina disfunción de macrófagos y depleción de linfocitos T, principalmente CD4+.<sup>3</sup> Esto incrementa la posibilidad de infección por *M. tuberculosis*,<sup>4</sup> de reactivación de tuberculosis latente<sup>1</sup> y de acortamiento entre el período de infección y la aparición de la tuberculosis activa.<sup>5</sup> Por otro lado, *M. tuberculosis* acelera la progresión de la infección por el HIV mediante la inducción de la replicación del virus en monocitos y macrófagos<sup>6,7</sup> y la activación del retrovirus latente localizado en macrófagos alveolares y células mononucleares.<sup>8</sup>

Este artículo resume la epidemiología de la coinfección por *M. tuberculosis* y HIV con énfasis en América latina y el Caribe, así como los aspectos clínicos de la tuberculosis en pacientes con enfermedad HIV/sida.

### Epidemiología

La infección por el HIV es el factor de riesgo más importante para desarrollar tuberculosis activa. A finales del año 2003, había entre 34.6 y 42.3 millones de personas con HIV/sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) en el mundo, 4.8 millones fueron casos nuevos. En el mismo año hubo 8.8 millones de

casos nuevos de tuberculosis (incremento de 1.1% por año) y 2 millones de muertes por esta enfermedad.<sup>9</sup> Se estima que 11% de los casos nuevos se produjeron en pacientes con infección por HIV y 9% fueron atribuidos directamente al retrovirus.<sup>10</sup> La coinfección ha causado 230 000 muertes por año, 98% en países en desarrollo.<sup>11</sup>

En América latina y el Caribe, el número de casos de sida notificados hasta 2002 fue de 1 376 112, con una prevalencia entre 0% y 8% en los diferentes países, siendo el Caribe la zona más afectada.<sup>12</sup> En el mismo año se notificaron 225 000 casos nuevos de tuberculosis (26 casos por 100 000 habitantes), 50% en Perú y Brasil.<sup>11</sup> En América latina y el Caribe, 5.1% de los casos nuevos de tuberculosis fueron atribuidos a la infección por HIV, así como 6.5% de las 55 000 muertes por tuberculosis del año 2000.<sup>10</sup> En esta región, la prevalencia estimada de infección por el HIV en pacientes con tuberculosis es de 5.9%,<sup>10</sup> con variaciones según los diferentes lugares: 0.8% en Nicaragua,<sup>11</sup> 3.1% en México,<sup>13</sup> 11.9% en Bogotá, Colombia,<sup>14</sup> y 38% en Bahamas.<sup>11</sup> La tuberculosis sigue siendo la enfermedad definitiva de sida más frecuente: 39% en Perú, 22% en Chile, 20.5% en Argentina, 18.6% en Colombia, 1.7% en Venezuela y 1% en Brasil.<sup>16</sup> La prevalencia de tuberculosis entre pacientes con HIV varía de 2.5% en Nicaragua hasta 64% en Haití (tabla 1). La frecuencia de tuberculosis multirresistente (*M. tuberculosis* resistente a por lo menos isoniazida y rifampicina) se ha asociado a la infección por HIV en varios estudios, incluyendo uno en Perú<sup>39</sup> y otro en Rio Grande do Sul, Brasil.<sup>40</sup> Sin embargo, dicha asociación no se encontró en el nordeste de Brasil.<sup>15</sup>

El efecto protector de la vacuna BCG contra la tuberculosis extrapulmonar desaparece en pacientes con HIV/sida.<sup>21</sup> Sin embargo, el uso de antirretrovirales disminuye la incidencia de tuberculosis (RR = 0.6, IC 95% = 0.4-1.0), sobre todo si se usa terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) (RR = 0.2, IC 95% = 0.1-0.5).<sup>17,18</sup> Estos resultados se confirmaron en regio-

Recepción: 29/3/2005 - Aprobación: 28/11/2005

Enviar correspondencia a: Midori Kato-Maeda. UCSF Department of Medicine, Pulmonary & Critical Care Medicine Division, San Francisco General Hospital, 1001 Potrero Avenue, NH Room 5K1, BOX 0841. San Francisco, Ca 94110, EE.UU.

**Tabla 1.** Porcentaje de casos de tuberculosis en pacientes con sida.

País	Año	Casos de tuberculosis en pacientes con sida (%)
El Salvador	2002	11.5
Guyana	2000	13.7
Haiti	1999	63.8
Honduras	1997	13.9
Nicaragua	2002	2.5
Panamá	2002	24.8
Perú	2001	34.2
República Dominicana	2002	12.2

Modificada de referencia 11.

nes con alta incidencia de tuberculosis activa y latente, como Brasil.<sup>19</sup> Desgraciadamente, este tratamiento lo reciben solamente 5% de los pacientes con HIV/sida en el mundo.<sup>20</sup>

### Presentación clínica

La presentación clínica de la tuberculosis varía de acuerdo con la gravedad de la inmunodeficiencia causada por el HIV. En ausencia de inmunodepresión grave (más de 350 linfocitos T CD4+/□) las manifestaciones son similares a las del paciente sin infección por el retrovirus, siendo frecuente la tuberculosis pulmonar.<sup>22</sup> Los pacientes tienen tos crónica, diaforesis nocturna, fiebre, pérdida de apetito y de peso, cansancio y, en ocasiones, hemoptisis. Conforme avanza la inmunosupresión, la presentación se vuelve atípica y en ocasiones solamente presentan fiebre. En presencia de inmunodeficiencia grave, la tuberculosis extrapulmonar es frecuente (56.5% vs. 35.7%, RM = 4.93; IC 95% = 1.95-12.46),<sup>23</sup> con afección en ganglios periféricos (56%), tuberculosis miliar (39%) y pleural (6%).<sup>15</sup> La bacteriemia por *M. tuberculosis* se observa en 20% a 40% de los casos<sup>24</sup> y meningitis en 10%.<sup>1</sup>

### Diagnóstico

Es importante descartar tuberculosis (latente o activa) en todo paciente con infección por HIV. Asimismo, debe evaluarse la posibilidad de la infección viral en pacientes con tuberculosis.<sup>25-27</sup> Conforme avanza la inmunosupresión, los pacientes HIV positivos tienen mayor probabilidad de resultados falsos negativos para tuberculosis y de presentar enfermedades oportunistas como linfoma e histoplasmosis, que pueden manifestarse como tuberculosis (ejemplo: fiebre y adenomegalias). Desgraciadamente, muchas veces no es posible determinar directamente la gravedad de la inmunosupresión (ej. número de linfocitos T CD4+). En este caso, es útil reconocer los signos asociados a inmunodepresión grave, como la candidiasis oral que se presenta con menos de 200 linfocitos T CD4+/□.<sup>28</sup>

### Diagnóstico de tuberculosis latente

La prueba de tuberculina con PPD se usa para diagnosticar tuberculosis latente. Debido a la inmunosupresión por el HIV, se considera como PPD reactivo (positivo) el desarrollo de una induración de 5 mm o más.<sup>29</sup> El resultado falso negativo incrementa conforme avanza la inmunosupresión<sup>30</sup> y la candidina o el toxoide tetánico no deben usarse para evaluar la posibilidad de anergia.<sup>30,31</sup>

Existen dos nuevos métodos para diagnosticar tuberculosis latente basados en la detección de interferón gamma producido por linfocitos T.

El primero usa *M. tuberculosis* para estimular los linfocitos T y el segundo usa dos proteínas antigénicas: ESAT-6 y CFP-10. Los resultados con el segundo método son alentadores,<sup>32,33</sup> pues estas proteínas no son sintetizadas por la vacuna BCG, lo que permite diferenciar infección por *M. tuberculosis* de la vacunación. Sin embargo, no existen datos sobre la eficacia diagnóstica en pacientes infectados por el HIV.

### Diagnóstico de tuberculosis

El diagnóstico de tuberculosis en pacientes con enfermedad HIV/sida debe realizarse sobre la base de la epidemiología y el entendimiento de que la presentación clínica y la eficacia de los métodos diagnósticos dependen de la gravedad de la inmunosupresión. Asimismo, debe tratar de confirmarse el diagnós-

tico microbiológicamente mediante cultivo. El tema ha sido revisado recientemente.<sup>35,38</sup>

Los antecedentes epidemiológicos de importancia son: contacto con individuos con tuberculosis pulmonar, antecedente de PPD positivo sin tratamiento para tuberculosis latente, ausencia de tratamiento antirretroviral y vivir en lugares donde la tuberculosis es frecuente.

Los pacientes con tuberculosis pulmonar y más de 200 linfocitos T CD4+/□ tienen hallazgos radiológicos similares a los pacientes sin HIV, con afección de lóbulos superiores y cavitaciones. Los pacientes con mayor inmunosupresión tienen lesiones miliares, infiltrados en lóbulos inferiores, adenopatía hilar o radiografías normales.<sup>34</sup>

La baciloscopia en esputo debe realizarse en todo paciente con tuberculosis pulmonar. Sin embargo, en individuos con inmunosupresión grave, la sensibilidad es de 54.3% en comparación con 75% en pacientes sin HIV.<sup>22</sup> En lugares donde las micobacteriosis por micobacterias atípicas no tuberculosas o ambientales son frecuentes (ej. *M. avium-intracellulare*) se recomienda usar métodos moleculares directamente en muestras de esputo para diferenciar *M. tuberculosis* de otras micobacterias. La sensibilidad es de 100% si la baciloscopia es positiva y de 50% si la baciloscopia es negativa.<sup>35-37</sup>

El *gold standard* para el diagnóstico de tuberculosis es el cultivo. En la actualidad hay métodos automatizados que detectan el crecimiento mediante el monitoreo del consumo de oxígeno. Posteriormente usan métodos moleculares para identificar *M. tuberculosis* y mutaciones asociadas a la resistencia a rifampicina. Esto permite la identificación y la determinación de la susceptibilidad a rifampicina en días.<sup>35,38</sup>

El diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar es complicado debido a que la carga bacilar es baja y es difícil obtener muestras del sitio afectado tanto para cultivo como para estudio histopatológico. La sensibilidad del examen directo, cultivo y métodos moleculares es menor que en muestras pulmonares. Muchas veces el diagnóstico depende de los hallazgos epidemiológicos, clínicos y la respuesta al tratamiento.<sup>34,35</sup>

### Tratamiento de infección latente

El tratamiento de tuberculosis latente debe ofrecerse a pacientes con infección por HIV y PPD ≥ 5 mm sin tratamiento previo. La disminución del riesgo de desarrollar tuberculosis activa se confirmó en lugares donde la tuberculosis es prevalente (RR = 0.43; IC 95% = 0.18-0.99).<sup>41</sup> También debe ofrecerse a individuos con HIV en contacto con pacientes con tuberculosis, independientemente del PPD y del tratamiento previo.<sup>42,43</sup> El tratamiento debe iniciarse después de excluir tuberculosis activa y es similar al del paciente sin HIV.<sup>44</sup> Se recomienda isoniazida diaria o dos veces a la semana por seis meses, la cual disminuye en 60% (intervalo: 35% a 76%) la posibilidad de que los pacientes con HIV y PPD positivo desarrollen tuberculosis activa.<sup>45</sup> El tratamiento por 9 meses tiene mejor pronóstico, pero los pacientes abandonan el tratamiento con mayor frecuencia. El tratamiento diario con rifampicina por 4 meses debe usarse con precaución debido a la interacción con los antirretrovirales.<sup>26,46</sup> El tratamiento con rifampicina y pirazinamida no está recomendado por el riesgo de desarrollar insuficiencia hepática.<sup>47,48</sup> En caso de sospecha de tuberculosis latente multirresistente los expertos sugieren tratamiento con pirazinamida y etambutol o pirazinamida y quinolonas (por ejemplo, ofloxacina) por 12 meses.<sup>46</sup>

### Tratamiento de la tuberculosis

El tratamiento de la tuberculosis fue revisado recientemente.<sup>27,44</sup> El tratamiento es similar al de los pacientes sin HIV, independientemente del grado de inmunosupresión.<sup>27</sup> Los pacientes suelen responder de la misma manera, aunque existen mayor mortalidad y recaídas en pacientes con niveles bajos de linfocitos T CD4+.<sup>49</sup> Se recomienda la estrategia de tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES) para asegurar la adhesión al tratamiento, pues los pacientes con HIV tienen mayor riesgo de abandonarlo.<sup>26</sup> El tratamiento de la tuberculosis pulmonar consiste en dos meses con una rifamicina (p. ej.: rifampicina), isoniazida, pirazinamida y etambutol (fase intensiva) y posteriormente cuatro meses con una rifamicina e isoniazida (fase de mantenimiento) (tabla 2). Si es posible, debe

Tabla 2. Tratamiento contra la tuberculosis.

Adultos		
Fase intensiva Medicamento (dosis)	Fase de mantenimiento Medicamento (dosis)	Comentario
Isoniazida (300 mg/d) Rifampicina (450 mg/d si ≤ 50 kg o 600 mg/d si > 50 kg) o Rifabutin (300 mg/d) Pirazinamida (25 mg/kg/d) Etambutol (25 mg/kg/d) Piridoxina (25 mg/d)*	Isoniazida (300 mg/d) Rifampicina (450 mg/d si ≤ 50 kg o 600 mg/d si > 50 kg) o Rifabutin (300 mg/d)	Se sugiere usar rifabutin debido a que tiene menor interacción medicamentosa. La dosis debe ajustarse dependiendo de los antirretrovirales usados (ver texto)
Niños		
Isoniazida (10-15 mg/kg/d) Rifampicina (10-20 mg/kg/d) Pirazinamida (20-40 mg/kg/d) Etambutol (15-25 mg/kg/d)	Isoniazida (20-30 mg/kg/d) Rifampicina (15-20 mg/kg/d) (dosis estimadas para tratamientos administrados dos veces a la semana)	El tratamiento con 4 medicamentos se recomienda en caso de que la prevalencia de resistencia a INH sea mayor de 4% o en caso de tuberculosis diseminada o del sistema nervioso

\*Para disminuir la posibilidad de neuropatía periférica.

sustituirse la rifampicina por rifabutin debido a que tiene la misma eficacia pero menos interacciones farmacológicas con los antirretrovirales.<sup>50,51</sup> No se recomienda usar rifapentina (otra rifamicina) debido a la posibilidad de desarrollar resistencia,<sup>52</sup> ni de tiacetazona (disponible en lugares donde no hay rifamicinas) debido a la posibilidad de reacciones cutáneas graves.<sup>53</sup> La fase de mantenimiento debe distribuirse en tres o más dosis a la semana si los pacientes tienen menos de 100 linfocitos T CD4+/□, o dos o más dosis por semana si la cuenta es mayor de 100 células/□.<sup>27</sup> Los pacientes deben seguirse con una baciloscopia al mes y el cultivo debe realizarse por lo menos al cuarto mes si la baciloscopia es positiva. En general, seis meses de tratamiento con rifampicina o rifabutin es lo recomendado para tuberculosis pulmonar. Si el paciente continúa con cultivo positivo a *M. tuberculosis* sensible al cuarto mes de tratamiento, se recomienda prolongar la fase de mantenimiento por 3 o 4 meses después de que los cultivos sean negativos.<sup>26</sup> La posibilidad de recaída con tratamiento adecuado es menor del 5%.<sup>54</sup>

El tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar es similar al de la tuberculosis pulmonar. Si los pacientes tienen menos de 100 linfocitos T CD4+/□ se recomienda tratamiento diario o al menos tres veces por semana en la fase de mantenimiento. Generalmente, seis meses de tratamiento con una rifamicina es lo adecuado, a excepción de la meningitis tuberculosa, que requiere 9 a 12 meses, y de la tuberculosis ósea o articular, que requiere 6 a 9 meses.<sup>27</sup> Las indicaciones para el uso de esteroides son similares a las de los pacientes sin infección por el HIV.<sup>25,27</sup>

El manejo de falla, recaída o tuberculosis multiresistente es similar al de pacientes sin HIV.<sup>27</sup> Los pacientes con tuberculosis multiresistente deben recibir dos medicamentos efectivos de acuerdo con la susceptibilidad antimicrobiana.<sup>55,56</sup>

### Uso de antirretrovirales

En ocasiones, los pacientes diagnosticados con tuberculosis y HIV no han recibido antirretrovirales. En estos casos se recomienda iniciar con antifímicos y, cuando los toleren, añadir los antirretrovirales (si tienen más de 350 linfocitos T CD4+/□) o al término de la fase intensiva (si tienen más de 100 linfocitos T CD4+/□).<sup>27</sup> Si la cuenta es menor de 100 linfocitos T CD4+/□ se recomienda iniciar antirretrovirales lo antes posible.<sup>57</sup> En caso de que el paciente reciba antirretrovirales, los antifímicos deben iniciarse lo antes posible y continuar los antirretrovirales.<sup>27</sup>

La principal interacción farmacológica se produce debido a la inducción de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. La rifampicina es un potente inductor de la isoenzima. La rifabutin la induce en menor grado, por lo que se recomienda en pacientes infectados por el HIV.<sup>58,59</sup> En caso de usar rifampicina, los únicos inhibidores de la proteasa que pueden usarse son ritonavir, saquinavir y lopinavir.<sup>58,60</sup> En caso de usar otro inhibidor de la proteasa, el paciente debe suspender la rifampicina por lo menos dos semanas antes de iniciar el antirretroviral.<sup>60</sup> Asimismo, la rifampicina altera los niveles de trimetoprima-sulfametoxazol, dapsona y azólicos.<sup>59</sup> Los inhibidores de la proteasa disminuyen

la actividad de la isoenzima CYP3A4, incrementando la concentración de rifabutin. Por lo tanto, la dosis de rifabutin debe disminuirse a 150 mg/día o 150 mg dos o tres veces por semana.<sup>27</sup> El efavirenz reduce 40% la concentración de rifabutin, por lo tanto, la dosis de rifabutin debe incrementarse a 450 a 600 mg/día.<sup>61</sup> Es importante monitorear la carga viral para evaluar la eficacia del tratamiento contra el retrovirus.

Es frecuente observar efectos secundarios debido a que el tratamiento de la tuberculosis y el HIV requiere en promedio 7 drogas. Los efectos colaterales más frecuentes son neuropatía periférica (21%), rash (17%) y malestar abdominal (10%).<sup>57</sup> La

hepatitis por antifímicos es 4 veces más frecuente en pacientes con HIV y 14 veces en pacientes con HIV y hepatitis C.<sup>27</sup>

La respuesta paradójica es un efecto secundario que se observa en 7% de pacientes con HIV y en 36% de los que reciben antirretrovirales. Se define como la exacerbación de los síntomas y signos de la tuberculosis después de iniciar los antifímicos<sup>62,63</sup> y se asocia con la reconstitución del sistema inmunológico. Pueden presentar fiebre elevada, linfadenopatía y, en algunos casos, edema cerebral, derrame pleural e insuficiencia respiratoria. Los síntomas duran 10 a 40 días.<sup>25</sup> El diagnóstico diferencial debe realizarse con falla a los antifímicos, reacción medicamentosa u otras enfermedades. El tratamiento de las formas leves requiere antiinflamatorios. En las formas graves deben suspenderse los antirretrovirales y administrar prednisona 1 mg/kg por día por una a dos semanas.<sup>27,60</sup>

### Tuberculosis en niños

La tuberculosis en niños fue revisada recientemente.<sup>64,65</sup> No existen datos sobre el impacto de la infección por el HIV en el riesgo de desarrollar tuberculosis activa en niños. Sin embargo, se estima que el riesgo es mayor que el de los adultos, pues los niños sin HIV tienen un riesgo elevado de desarrollar tuberculosis activa: 40% si se infectan antes del primer año de vida y 23% si se infectan entre el primero y cuarto año.<sup>66</sup> La presentación clínica es variada y atípica. Se documentaron casos similares a neumonía aguda, linfadenopatía, hepatosplenomegalia, síndrome de desgaste y fiebre. Desafortunadamente, los métodos de diagnóstico tienen baja sensibilidad. El antecedente de contacto con un individuo con tuberculosis pulmonar es, a veces, el único hallazgo para iniciar tratamiento antifímico. El tratamiento es similar al de los adultos pero se sugiere administrarlo por 9 a 12 meses<sup>27,64,67</sup> (tabla 2).

### Futuro

La región de América latina y el Caribe es vulnerable a un agravamiento de la epidemia de tuberculosis, pues al menos una tercera parte de la población está infectada por *M. tuberculosis*, y la frecuencia de infección por el HIV está en aumento.<sup>68</sup> Es por ello que es importante fortalecer los programas de salud. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud formalizó el grupo de trabajo para establecer estrategias para el control conjunto de tuberculosis y HIV.<sup>69</sup> Esto permitirá disminuir la transmisión y controlar la epidemia hasta que se puedan tener vacunas efectivas para cada una de las infecciones.

La autora no manifiesta "conflictos de interés".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)  
bibliografía completa, palabras clave en castellano, keywords (inglés), especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos de la autora.

# Opiniones actuales sobre la prevención de la incontinencia anal posparto: cesárea versus parto vaginal

## Current thoughts on the prevention of postpartum onset of anal incontinence: caesarean vs. vaginal delivery

Department of Obstetrics & Gynaecology, Russells Hall Hospital and Birmingham University, Dudley, Reino Unido



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: [www.siicsalud.com/dato/dat046/05d28000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/05d28000.htm)



Mira Lal, Columnista Experta de SIIC  
Honorary Research Fellow & Phd student, Department of Obstetrics & Gynaecology, Russells Hall Hospital and Birmingham University, Dudley, Reino Unido

Página de la autora: [www.siicsalud.com/dato/dat046/05d28000a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/05d28000a.htm)

### Abstract

Obstetricians occasionally have to consider whether an elective caesarean will prevent anal incontinence in a healthy gravida. The global rise in the caesarean rate impinges on reproductive health and health economy, hence, there is a need to justify prophylactic caesarean. Anal incontinence is multifactorial. Its scope including its frequency and severity need adequate assessment for developing preventative strategies. A study investigating primiparae in which caesarean (n = 184) mothers were compared with vaginally delivered (n = 100) reported that severe physical symptoms necessitating pad use occurred in 2 (3%) mothers with anal incontinence following pre-labour caesarean (n = 80). This paper discusses the study's progress in assessing the severity of these symptoms of anal incontinence using a biopsychosocial approach. Postpartum psychosocial assessment tools which incorporated the mother's perception of severity were applied. Severe physical burden led to severe psychosocial impairment but other causes, e.g. an unsatisfactory childbirth experience, gained prominence when physical symptoms were perceived as less severe. Assessment using these consumer-orientated postpartum psychosocial evaluation tools would improve our understanding of consumer needs. Other current publications report that frequencies of anal incontinence following caesarean may be similar or lower than that following vaginal delivery. Symptoms may not relate to abnormal investigation results and can resolve spontaneously. Research investigating prophylactic caesarean for preventing anal incontinence should evaluate non-labour factors and the psychosocial aspect.

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/des/des046/05d28000i.htm](http://www.siicsalud.com/des/des046/05d28000i.htm)

### Introducción

Un tema que todo obstetra tendrá que considerar alguna vez es si una cesárea electiva podría evitar la incontinencia anal (IA) que sigue al parto vaginal en las embarazadas sanas. El aumento de la tasa mundial de cesáreas<sup>1-5</sup> con sus consecuencias sobre la salud reproductiva<sup>6-7</sup> vuelve imperiosa la consideración de los riesgos y beneficios de la cesárea preventiva, de manera tal que se eviten las alteraciones del piso pelviano, incluida la IA.<sup>8-9</sup>

Recepción: 21/2/2005 - Aprobación: 14/12/2005

**Enviar correspondencia a:** Department of Obstetrics & Gynaecology, Russells Hall Hospital Dudley Group NHS Trust, Dudley, West Midlands, DY1 2HQ, Reino Unido.

**Patrocino: Agradecimientos:** Mi sincero reconocimiento a Roger Callender, Teresa Allen y Helen Pattison por su apoyo general y a Bailas Sarhadi y Jane Taylor por su respaldo técnico. Las figuras 1 a 4 sobre los cambios en el piso y los órganos pelvianos a partir del sexto mes de embarazo son ilustraciones de William Smellie (1852) (cortesía de la Biblioteca William Smellie, Lanarkshire, Reino Unido).

### Resumen

Los obstetras a veces tienen que considerar si una cesárea electiva puede prevenir la incontinencia anal de las embarazadas sanas. El aumento mundial de las tasas de cesárea afecta la salud reproductiva y la economía de la salud, por lo tanto existe una necesidad de justificar las cesáreas preventivas. La incontinencia anal obedece a muchos factores y su alcance, incluidas su frecuencia y gravedad, exige un análisis adecuado para que puedan implementarse estrategias de prevención. Un estudio llevado a cabo en primíparas (n = 184) sometidas a cesárea y comparadas con mujeres que tuvieron parto normal (n = 100) mostró que los síntomas más graves –que requirieron compresas– ocurrieron en 2 (3%) madres con incontinencia anal luego una cesárea realizada antes del trabajo de parto (n = 80). Este trabajo discute, mediante un enfoque biopsicosocial, los estudios que evalúan la gravedad de los síntomas de la incontinencia anal. Se aplicaron herramientas de evaluación psicossocial que incorporaron la percepción de gravedad por parte de las madres. El impacto físico serio asociado a esta condición acarreó trastornos psicossociales importantes pero otras causas, como las experiencias de parto insatisfactorias, se hicieron relevantes cuando los síntomas se percibieron como menos graves. Las herramientas de evaluación psicossocial posparto orientadas a las pacientes podrían mejorar nuestra comprensión de sus necesidades reales. Otras publicaciones actuales comunican que la incidencia de la incontinencia anal tras la cesárea quizá sea similar o menor a la del parto vaginal. Los síntomas pueden no relacionarse con los resultados anormales de los estudios y pueden resolverse espontáneamente. Las investigaciones de la cesárea preventiva para la incontinencia anal deberían tener en cuenta aquellos factores no relacionados con el trabajo de parto y los aspectos psicossociales.

Este artículo intentará describir las investigaciones actuales teniendo en cuenta las comunicaciones previas y haciendo hincapié en la IA posterior a la cesárea (Lal y col.)<sup>10</sup> y su impacto psicossocial. Para apreciar los distintos aspectos tratados por las investigaciones respecto de la IA de comienzo posterior al parto, de aquí en más denominada IA adquirida (IAA), se brinda un resumen de los puntos más importantes.

### Alcances de la IAA

La IA es una expresión de la disfunción del piso pelviano que puede ser definida como la salida involuntaria de las heces (sólidas o líquidas) y de gases, lo cual podría constituir un problema higiénico o social.<sup>11</sup> El efecto agotador que la IA, particularmente de materia fecal, ejerce sobre la paciente<sup>12-13</sup> podría exagerarse en las madres con IAA.<sup>14</sup> Aunque sólo se puede demostrar objetivamente la gravedad de la incontinencia fecal,<sup>12,13</sup> la incontinencia de gases también puede ser lo suficientemente grave como para causar un decaimiento social<sup>15</sup> y las secuelas psicossociales pueden afectar a ambas



**Figura 1.** Utero dilatado con un feto de 6 meses extendido sobre el piso de la pelvis y órganos adyacentes.



**Figura 2.** Explicación de la figura 1 (William Smellie, 1852).

categorías.<sup>16</sup> La paciente es reservada acerca de estos aspectos<sup>12,17</sup> debido a lo delicado de su situación y al temor a ser estigmatizada. La incidencia posparto de la enfermedad está subestimada, con un intervalo de 1% a 45%<sup>19-22</sup> y la estimación de su gravedad,<sup>21</sup> incluido el impacto psicosocial, ha recibido muy poca atención. La valoración de los alcances reales de esta patología, que incluye la cuantificación de su frecuencia y gravedad, podría resultar efectiva para llevar adelante estrategias adecuadas de prevención.

**Etiopatología de la IA posparto**

Las heces se acumulan en el recto y se expulsan voluntariamente a través del ano en el momento y lugar que socialmente se consideran apropiados. La continencia anal se mantiene por la contracción de los esfínteres anales externos e internos y la integridad del piso de la pelvis, la posición de la unión anorrectal, la capacidad del recto, la sensibilidad de la mucosa rectal y un reflejo receptivo intacto, el cual es facilitado por los reflejos espinales que están bajo control supraespinal.<sup>23-26</sup>

La incontinencia de los gases, la urgencia y la incontinencia pasiva de las heces (sólidas y líquidas) pueden reflejar varios grados de disfunción neuromuscular de los esfínteres anales externos o internos, los que se pueden acompañar o no de anomalías en otros mecanismos que mantienen la continencia.

El desarrollo embriológico casi simultáneo<sup>27,28</sup> de los órganos de la pelvis (recto, ano, vejiga, uretra y vagina), el piso pelviano y el perineo y la innervación común desde los segmentos sacros S2, S3 y S4 y torácicos T11, T12 a través de los nervios pudendos (principalmente) o de ramas espinales directas<sup>23,24</sup> hacen que una alteración en uno de estos sectores pueda influir en el funcionamiento del otro<sup>29</sup> y esto se aplica a la continencia intestinal. No está claro en qué grado las hemorroides contribuyen a la disfunción del esfínter anal.<sup>30</sup>

**Maternidad e IA posparto**

En el siglo XIX, en Gran Bretaña, William Smellie (precursor de la obstetricia), quien fue llamado a intervenir en contratiempos obstétricos, escribió además un "Tratado de partos"<sup>31</sup> con ilustraciones que incluían el efecto que el agrandamiento del útero ocasiona sobre los órganos pelvianos, el piso de la pelvis y el perineo a partir del final del segundo trimestre (figuras 1 a 4). Las modernas técnicas de imágenes aún no han reproducido estos procesos, pero los investigadores<sup>13</sup> han observado que los cambios que pueden llevar a la disfunción del piso pelviano podrían comenzar alrededor de las 20 semanas de gestación.

La investigación previa se centró en las alteraciones estructurales y funcionales que conducen durante el parto a la IAA, y se les dio poca atención a los efectos mecánicos y hormonales sobre los órganos del piso pelviano inducidos por el emba-

razo. Los factores previos al embarazo, como la raza o la vulnerabilidad familiar y la historia natural<sup>21</sup> también necesitan amplia investigación.

**Tipo de parto e IA posparto**

Los estudios previos basados en la neurofisiología,<sup>36,37</sup> ecografía endoscópica anal y pruebas fisiológicas anorrectales<sup>33,34</sup> comunicaron que la IA era causada por la ruptura del esfínter anal o la neuropatía pudenda asociada con el parto por vía vaginal, especialmente con soporte instrumental o luego de un desgarro de tercer o cuarto grado.<sup>33</sup> Los estudios<sup>33,34</sup> no comunicaron casos de IA luego de la cesárea electiva y el papel de la cesárea de emergencia fue inde-

terminado.<sup>34,35</sup> Podría concluirse que la IAA puede evitarse si se disminuye el requerimiento instrumental, los desgarros de tercer o cuarto grado y la realización de una cesárea electiva.

Esto puede lograrse si se promueve el parto vaginal normal.<sup>40</sup> Si el parto asistido es inevitable, se puede limitar el daño con la extracción al vacío en lugar de la utilización de fórceps,<sup>38,39</sup> pero es un tema de debate.<sup>41</sup> Del mismo modo, si se evita el parto instrumental se pueden evitar los desgarros grados 3 o 4 junto con la ejecución de una episiotomía de la línea media, que provee apoyo perineal durante el parto vaginal<sup>42</sup> y posiblemente si se realiza una episiotomía derecha mediolateral.<sup>43,44</sup>

La cesárea electiva preventiva para evitar el riesgo potencial de la IA tras el parto aún constituye un tema polémico.<sup>45-48</sup> La morbimortalidad del parto por cesárea es más elevada que la del parto vaginal.<sup>49,50</sup> Las complicaciones obstétricas posteriores a una cesárea adquieren relevancia cuando las parejas optan por tener más de un hijo.<sup>53</sup> Las comunicaciones previas en las que no se habían observado nuevos episodios de IA luego de una cesárea electiva estuvieron limitadas por el tamaño reducido de las muestras (n = 7, n = 36),<sup>33,34</sup> la población estudiada<sup>33,35</sup> o la exclusión de síntomas anales.<sup>35</sup> Los estudios que no tuvieron en cuenta la incontinencia intestinal previa al parto no pudieron haber medido objetivamente la incidencia posparto y, por lo tanto, el alcance y la etiología de la IAA no se consideran adecuadamente investigadas.

**Gravedad de los síntomas de la IAA**

Los estudios que analizaron la gravedad de los síntomas de la IA en la población general comunicaron el impacto físico de estos síntomas y cualquier deterioro en la protección perineal fue tomado como un indicador de gravedad.<sup>12,13</sup> La gravedad de la IA posparto<sup>21</sup> ha sido descrita según la perspectiva materna en leve, moderada o grave.

Una paciente puede percibir la gravedad de este cuadro no sólo en lo que se refiere al impacto físico sino también a la interferencia de estos síntomas con su salud psicosocial. Definida en estos términos, la gravedad presenta una connotación más amplia y parece más adecuada para estudiar la gravedad de la incontinencia de materia fecal y de los gases, con la ventaja adicional de que este último síntoma no puede ser mensurado objetivamente, aunque constituye un impedimento social. Este enfoque podría además tener consecuencias considerables para aquellas mujeres que se confinan cuando atraviesan un período de transición con cambios emocionales y psicosociales complejos,<sup>54-56</sup> especialmente luego del nacimiento del primer hijo,<sup>57,58</sup> la percepción por parte de la madre de la gravedad de la IA podría estar influida por estos síntomas. El funcionamiento social tras el parto se relaciona con las responsabilidades de su nueva función materna, las relaciones con el niño y el cónyuge y la reasunción de las actividades sociales anteriores.<sup>58-60</sup> Por lo tanto, si se evalúa la gravedad de los síntomas de la IAA en el contexto del nacimiento de un niño, se podría analizar conjuntamente el impacto físico y las conse-



**Figura 3.** Utero dilatado con un feto de 8 meses extendido sobre el piso de la pelvis y órganos adyacentes.



**Figura 4.** Explicación de la figura 3 (William Smellie, 1852).

del piso pelviano a los 10 meses previos y posteriores al parto en 184 mujeres a las que se les practicó una cesárea (80 electivas, 104 de emergencia) en comparación con 100 pacientes con parto vaginal normal (sin asistencia instrumental o desgarros de tercer o cuarto grado). Una médica obstetra (ML), no conocida por los participantes, entrevistó a las pacientes en sus hogares mediante un cuestionario médico modificado que se basó en uno previamente validado para el intestino y la vejiga<sup>62</sup> a través de preguntas semiestructuradas y abiertas. Se tuvo en cuenta la perspectiva de la madre y el impacto de la

cuencias psicosociales asociadas. Esto podría llevarse a cabo mediante la implementación de un modelo biopsicosocial.<sup>61</sup>

**Estudios actuales de IAA**

**Nuevos adelantos en la evaluación del alcance de la enfermedad (publicación previa)<sup>10</sup>**

En un estudio observacional<sup>10</sup> llevado a cabo en primíparas (angloparlantes, 95% de raza blanca), Lal y col. comunicaron casos de IAA luego de la realización de una cesárea electiva. Dos de estas madres (3%) y una (1%) de la cohorte de parto vaginal, presentaron síntomas múltiples de este trastorno, por lo que necesitaron protección perineal continua para la incontinencia fecal. Cinco (5%) de las 101 pacientes sometidas a cesárea (21 de emergencia y 80 electivas) que no estaban en trabajo de parto uterino IA; cuando se las comparó con las que tuvieron parto vaginal sin asistencia instrumental, el riesgo relativo (RR) fue de 1.62 (IC 95%, 0.81-3.23), lo cual sugiere que los factores previos al parto podrían llevar a trastornos del piso de la pelvis. Esta publicación<sup>10</sup> fue parte de un estudio en el que se investigó la incidencia, prevalencia y gravedad de los trastornos

enfermedad se estudió mediante un modelo biopsicosocial (tesis de doctorado [PhD] en evaluación).

La gravedad de los síntomas de la IAA, incluido el estado de salud-enfermedad asociado, al cual las madres atribuyeron esta condición adquirida, se discuten en este artículo, en tanto que ya se publicaron otros detalles.<sup>10,16,63,64</sup> No se hallaron diferencias significativas (chi cuadrado = 2.767, gl = 3, p = 0.429) entre cesárea y parto vaginal con respecto a la ocupación de las mujeres.

En previsión de las dificultades relacionadas con la recolección de los datos y la cuantificación de las variables de la salud psicosocial, se implementó una metodología combinada para capturar las emociones desconocidas y complejas<sup>66</sup> acrecentadas por el parto en relación con la IAA. El impacto psicosocial negativo de los nuevos síntomas se manifestó con un estado de ánimo subjetivo disminuido (disforia) que la madre atribuyó a su IA. Los datos relevantes obtenidos del cuestionario semiestructurado y abierto se dividieron en las siguientes categorías: síntomas vegetativos como fatiga, pérdida o aumentos de apetito, etc. y síntomas emocionales como ansiedad, estado de ánimo subjetivo disminuido, anhedonia, baja autoestima, intentos de autoagresión y culpa. Estos síntomas posteriormente fueron convertidos en un sistema de puntaje de gravedad creciente (1 a 4) juntamente con el estado de ánimo subjetivo disminuido (adaptación de Campbell y col.)<sup>62</sup> como se muestra en la tabla 1.

Los puntajes de 3 y 4 fueron clasificados como disforia grave, categoría que incluiría la depresión menor y mayor.<sup>16</sup> El análisis estadístico sugirió una asociación débil entre la incontinencia anal reciente y la disforia (valor exacto de Fisher 5.892, p = 0.079).

El deterioro del funcionamiento social debido al impacto físico de la IAA fue evaluado a través del análisis de cualquier retraso en la reasunción o la interrupción continua de las actividades sociales usuales relacionadas con las tareas domésticas, los contactos sociales, las actividades recreativas, las relaciones sexuales y el empleo,<sup>58-60</sup> los que la madre atribuyó a su IA. Se adaptó un sistema de puntajes luego de tener en cuenta lo que presumiblemente fue un intervalo posparto normal para retomar un funcionamiento (social) normal. En la tabla 2 se representa este funcionamiento con relación al aumento gradual de la gravedad, expresado como el retraso en la reasunción o la interrupción continua de las actividades sociales.

Los deterioros moderados o graves (2 y 3 puntos) se consideraron como patognomónicos y se evaluó cualquier asociación entre éstos y la IAA. Un análisis univariado (tabla 3) sugirió la existencia de asociación entre las cuatro variables y los nuevos síntomas.

Otras funciones que se analizaron fueron la interferencia con los contactos sociales y las actividades recreativas pero los resultados no fueron significativos. Sólo los análisis univariados fueron aplicados a todas las madres con IAA y los resultados deben ser interpretados con cautela en virtud de lo reducido de sus valores.<sup>10</sup>

Se realizaron análisis univariados posteriores mediante la prueba de la t para determinar si existía alguna asociación entre la IAA, el peso del neonato, la circunferencia de la cabeza, duración del trabajo de parto (solamente vaginal) y la dilatación cervical (en las madres que recibieron cesárea

**Tabla 1.** Puntaje de funcionamiento psicosocial.

Puntos	Funcionamiento psicosocial
0	Adecuado sin síntomas disfóricos
1	Con un síntoma disfórico adicional
2	Con dos síntomas disfóricos adicionales
3	Con tres síntomas disfóricos adicionales o un trastorno psicótico probable
4	Diagnóstico médico de depresión

**Tabla 2.** Puntaje de funcionamiento social.

Puntos	Intervalo desde el parto	Funcionamiento social
0	Hasta las 12 semanas	Dentro del intervalo normal
1	13-24 semanas	Levemente afectado
2	25-36 semanas	Moderadamente afectado
3	> 37 semanas	Gravemente afectado

**Tabla 3.** Parámetros de salud social e incontinencia anal adquirida.

Parámetro de salud social	Valor de la prueba exacta de Fisher	Valor de p
Retomar las actividades domésticas	8.519	0.045
Retomar las relaciones sexuales	7.504	0.052
Salud sexual	9.159	0.042
Retomar el empleo	7.537	0.033

de emergencia). Se constató una asociación significativa con la circunferencia de la cabeza en las madres sometidas a cesárea electiva ( $t = 2.345$ ,  $gl = 101$ ,  $p = 0.021$ ) y con el peso del neonato en la cesárea de emergencia ( $t = 2,113$ ,  $gl = 102$ ,  $p = 0.037$ ). Aunque las conclusiones significativas de estos resultados son limitadas, las madres que presentaron nuevos síntomas de incontinencia urinaria al esfuerzo ( $n = 70$ ), cuando fueron evaluadas a través de análisis multivariados mostraron un patrón de asociación similar entre el peso del neonato y la incontinencia adquirida en la cohorte de cesárea de emergencia ( $p = 0.024$ , OR 1.001, IC 95% 1.000-1.002) pero no con la circunferencia de la cabeza en la cohorte de cesárea electiva ( $p = 0.145$ , OR 0.983, IC 95% 0.981-1.006).

Los síntomas más graves de la IAA (síntomas múltiples que requieren protección perineal) se percibieron como conducentes a síntomas psicológicos graves que interfirieron con las actividades sociales. Tres de estas madres tenían incontinencia urinaria de esfuerzo y una presentó hemorroides, lo que sugiere la extensión de la patología del piso de la pelvis. Solamente dos de estas madres habían consultado con un médico. Cuando el impacto físico de la IAA fue percibido como menos grave, las madres atribuyeron su estado psicossocial a otros factores como las experiencias de parto insatisfactorias. La percepción de la gravedad de estos cuadros fue muy personal y exclusiva de cada una. La mayoría de las madres no sufrieron síntomas graves, excepto una en el parto y que requirió protección perineal continua. La detección y evaluación de la gravedad a través de un cuestionario postal con un formato cerrado quizás haya limitado los resultados, y esto subraya la necesidad de estudios más extensos, de manera tal que se puedan implementar servicios de asistencia más apropiados.

### Otros estudios actuales de IAA

#### *Estudios basados en la sintomatología y técnicas de investigación*

Los siguientes estudios utilizaron cuestionarios además de una variedad de investigaciones anorrectales y los resultados anormales mostraron un significado clínico dudoso. Ninguno de estos estudios analizó la gravedad.

Chaliha y col.<sup>19</sup> investigaron prospectivamente a nulíparas a las 36 semanas de embarazo ( $n = 286$ ) y a las 12 semanas posparto ( $n = 161$ ). La incidencia de IAA tras el parto vaginal fue de 14 (15.7%), la registrada tras parto asistido instrumentalmente fue de 8 (19.5%), y la observada luego de cesárea fue de 7 (23%), con dos casos posteriores a cesárea electiva. La prolongación activa del segundo estadio del trabajo de parto se asoció con el traumatismo del esfínter. Nazir y col.<sup>67</sup> estudiaron primíparas ( $n = 111$ ) a las 25 semanas de gestación y a los cinco meses posparto. La incontinencia de gases fue comunicada en 19 madres (25%) con parto vaginal ( $n = 76$ ). Dos pacientes sometidas a cesárea presentaron este tipo de incontinencia durante el embarazo y cuatro luego del parto ( $n = 10$ ). La circunferencia craneal se asoció significativamente con ecografía endoscópica anormal. Faridi y col.<sup>68</sup> investigaron la IA posterior a desgarros de grados 3 y 4. Las participantes fueron asistidas previamente al parto ( $n = 71$ ), a las 6 semanas posparto (10 cesáreas y 42 partos vaginales) y a los 3 meses posparto. La IA fue comunicada en dos de cuatro madres con desgarro de grados 3 y 4, en cinco a las que se les practicó una episiotomía mediana y en una cuyo parto requirió la utilización de fórceps. Las madres sometidas a cesárea no presentaron síntomas ni fallas del esfínter. Abramowitz y col.<sup>20</sup> estudiaron prospectivamente 259 multiparas a las 37 semanas de gestación y 233 a las 6 a 8 semanas posparto (86.6% parto vaginal, 13% cesárea). La aparición posparto de la IA se comunicó en 20 mujeres (9%), de las cuales 45% presentó falla del esfínter. El trabajo de parto prolongado se asoció con la IA.

#### *Estudios epidemiológicos o de grupos especiales*

Hannah y col.<sup>69</sup> comunicaron los resultados de un cuestionario realizado a los 3 meses posparto de una muestra obtenida de un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado de partos de presentación pelviana ( $n = 1\ 596$ ). Se observaron cinco casos de incontinencia fecal en madres sometidas a cesárea y

en siete con parto vaginal, además de incontinencia de flatulencias en 66 (10.7%) de 616 mujeres a las cuales se les practicó cesárea y en 59 (9.7%) de 606 mujeres con parto vaginal normal, sin que se observaran diferencias significativas entre estos dos grupos. En otro estudio poblacional prospectivo Thompson y col.<sup>70</sup> utilizaron cuestionarios postales y observaron que durante el posparto las madres sometidas a cesárea presentaron significativamente más trastornos intestinales (inespecíficos) que las que tuvieron parto por vía vaginal hasta las 28 semanas y menor incontinencia urinaria hasta las 8 semanas posparto. Ravid y col.<sup>71</sup> estudiaron el embarazo y parto de madres a las que se les había practicado una ileostomía por colitis ulcerosa. Los episodios de incontinencia fecal aumentaron durante el embarazo pero cesaron por completo luego de cesárea electiva ( $n = 24$ ) o parto vaginal ( $n = 25$ ). Harkin y col.<sup>72</sup> comunicaron que el desgarro recurrente del esfínter no resultó predecible a través de la evaluación previa al parto, sin que se observaran recurrencias en 43 madres (95%) y síntomas graves en otras dos (4.4%) luego de un parto por vía vaginal.

#### *Estudios de la historia natural de la enfermedad*

Bollard y col.,<sup>73</sup> en un seguimiento de 34 años de pacientes con lesiones esfinterianas, no hallaron diferencias significativas en la incidencia de IA posterior al parto con fórceps ( $n = 42$ ) cuando se las equiparó con aquellas que tuvieron parto por vía vaginal no asistido ( $n = 41$ ) y las que se sometieron a cesárea electiva ( $n = 6$ ). Hall y col.<sup>74</sup> comunicaron la IAA tras cesárea ( $n = 10$ ) o parto vaginal ( $n = 40$ ). El riesgo de IA disminuyó con los partos sucesivos. La cesárea protegió contra la IA global (cualquier síntoma posparto) pero no específicamente contra la incontinencia de gases (2/10) o de materia fecal (1/10).

### Conclusiones

La IAA en las primíparas puede manifestarse luego de una cesárea. Esto tiene consecuencias físicas y psicossociales importantes, las cuales son comparables a las que sobrevienen al parto no instrumental por vía vaginal. La valoración de la gravedad mediante un enfoque biopsicosocial con relación al funcionamiento del posparto materno parece más significativa. La percepción de la gravedad de los síntomas físicos de la IAA es muy personal y la implementación de herramientas psicossociales orientadas a la paciente que puedan cuantificar la gravedad de los síntomas mencionados, podría resultar útil para evaluar las necesidades de estas madres, ya que la mayoría no presentan síntomas graves.

Los resultados de las investigaciones actuales muestran datos contradictorios respecto de la incidencia de la IA y la gravedad no ha sido adecuadamente analizada. Se necesitan más estudios sobre las medidas preventivas, incluida la cesárea.

La autora no manifiesta «conflictos de interés».

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)  
bibliografía completa, palabras clave en castellano, *keywords* (inglés), especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos de la autora y artículo completo en inglés (*full text*).

# Bases teóricas para la lectura crítica de artículos acerca de pruebas diagnósticas en neurología

## Theoretical bases for critical reading of articles about diagnostic tests in neurology

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC. En Internet: [www.siicsalud.com/dato/dat044/05810018a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat044/05810018a.htm)



**Pablo Martínez Martín**, Columnista Experto de SIIC  
Jefe de Sección de Neuroepidemiología, Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España  
Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/dat044/05810018a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat044/05810018a.htm)

### Abstract

As a consequence of the relevant role of diagnosis in decision making related to clinical practice, research and health management, the review of principles in which judgements about the quality of a diagnostic test are based is very convenient. After reviewing briefly the diagnostic reasoning types and approaches that show how clinical history, examination, experience, and theoretical knowledge may be combined, the main characteristics of a diagnostic test are reviewed. The statistical methods to quantify these properties are also shown. Reliability, understood as stability of results, may be determined by means of such statistics as kappa, interclass correlation coefficient, or percentage of agreement, according to the type of variable. Validity is the test attribute needed for the purpose for which it was designed. Some different aspects of this attribute, such as sensitivity, specificity, predictive values, likelihood ratios, etc. may be calculated and each of them is relevant to different aspects of the test validity. Finally a list of possible biases are analysed. It is proposed that if we follow the Evidence-Based Medicine guidelines for critical reading of articles on diagnostic tests, we will be able to assess the quality of a paper on this matter.

### Resumen

Dado el destacado papel del diagnóstico en la toma de decisiones relacionada con la práctica clínica, la investigación y la gestión, es conveniente revisar los principios en los que se basan los juicios acerca de la calidad de una prueba diagnóstica. Tras revisar sucintamente los tipos de razonamiento y enfoques diagnósticos, que intentan explicar cómo se integran anamnesis, observación, experiencia y conocimiento teórico, se exponen las propiedades que caracterizan adecuadamente una prueba diagnóstica (PD) y cómo se pueden cuantificar. La fiabilidad, entendida como estabilidad del resultado, puede determinarse por estadísticos como kappa, el coeficiente de correlación intraclase o el porcentaje de acuerdo, según el tipo de variable. La validez, atributo por el que la PD sirve para aquello que fue diseñada, presenta diferentes aspectos calculables (sensibilidad, especificidad, valor predictivo, cocientes de probabilidad, etc.), cada uno de los cuales informa una propiedad relevante. Finalmente, se revisan los posibles defectos que pueden sesgar la caracterización de una PD. Siguiendo guías de "medicina basada en pruebas" para lectura crítica de artículos sobre PD, estaremos en condiciones de valorar la calidad de un estudio sobre esta materia.

### Introducción

En Neurología, al igual que en otras especialidades médicas, la atención al paciente y la investigación aplicada (por ejemplo, los ensayos clínicos) requieren un diagnóstico preciso como base para el resto de las actuaciones. En Epidemiología y, por tanto, en Neuroepidemiología, también es necesario un diagnóstico exacto que permita asignar correctamente los individuos al grupo de población correspondiente. Es obvio que sin un diagnóstico apropiado ninguna actuación posterior es fiable.

Habitualmente, el clínico emite un diagnóstico inicial (de sospecha), con un grado determinado de certidumbre (probabilidad). De forma simultánea, suele contemplar algunas posibilidades alternativas (diagnóstico diferencial) cuya presencia puede ser necesario descartar antes de dar como definitivo el diagnóstico de sospecha.

El proceso diagnóstico que hemos descrito en forma sumaria supone una actividad intelectual de complejidad variable basada en el conocimiento y la experiencia, pero frecuentemente necesitado de la obtención de pruebas que ratifiquen la hipótesis diagnóstica y descarten las alternativas (razonamiento diagnóstico).

Los test o pruebas diagnósticas (PD) son de naturaleza muy variada y van desde un hallazgo específico en una prueba clínica (por ejemplo, caída de la tensión arterial tras la bipedestación en un paciente con sospecha de ortostatismo) hasta la prueba de laboratorio o de neuroimagen más sofisticada (por ejemplo, un PET).

Dado que la utilización de PD es constante y la correcta interpretación de sus resultados como pruebas ("evidencias") a favor o en contra de un diagnóstico es crucial para el diagnóstico, conviene revisar el marco conceptual para la elección e interpretación de una prueba diagnóstica y cuáles son las características que debe poseer una prueba útil. La selección de pruebas eficientes (exactas y al menor costo posible en tiempo, riesgos para el paciente y consumo de recursos) debería hacerse sobre la mejor evidencia científica disponible. Los fundamentos teóricos para la lectura crítica de artículos sobre PD en Neurología son el objetivo del presente artículo.

### Razonamiento diagnóstico, pruebas y toma de decisiones

En un escenario clínico, la hipótesis diagnóstica inicial se genera durante la obtención de la historia y la exploración, tomando en cuenta una serie de factores (principales síntomas y signos, frecuencia de la enfermedad en ese medio, la edad y sexo del paciente, etc.), mediante un proceso heurístico (heurística: "técnica de la indagación y del descubrimiento; en algunas ciencias, manera de buscar la solución de un problema mediante métodos no rigurosos, como por tanteo, reglas empíricas, etc.")<sup>1</sup> constituido por componentes poco explícitos, mezcla de conocimiento, intuición, conjeturas, etc., que dependen de la capacidad del médico para establecer relaciones entre atributos observados, experiencia previa y su conocimiento del "modelo" de la enfermedad. Posteriormente entran en juego elementos adicionales (resultados de las PD) para incrementar el nivel de certidumbre sobre el diagnóstico principal y para excluir las hipótesis alternativas. Los diferentes tipos de razonamiento diagnóstico han sido sistematizados del siguiente modo:<sup>2,3</sup>

1. *Reconocimiento del modelo*: Se basa en la comparación y

Recepción: 4/1/2005 - Aprobación: 19/9/2005

Enviar correspondencia a: Pablo Martínez Martín. Sección de Neuroepidemiología, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Sinesio Delgado 6. 28029 - Madrid, España.

reconocimiento del aspecto observado con modelos abstractos o prototípicos, sumamente específicos de una enfermedad: manchas café con leche, facies cushingoide o hipertiroidea, síndrome de Down, miotonía con facies miopática, etc. Este reconocimiento del modelo surge de forma casi automática una vez que se conoce el prototipo, por lo cual depende mucho de la experiencia y la interpretación de la observación.

2. *Razonamiento causal*: Se basa en el conocimiento de los mecanismos fisiológicos, la fisiopatología en la enfermedad y la idiosincrasia del paciente concreto. Establece relaciones causa-efecto entre variables y explica cómo se llega a la expresión actual del proceso (lo que se observa es congruente con las manifestaciones de la enfermedad). Permite valorar hipótesis alternativas aparentemente similares y discriminar entre ellas precisamente por la consideración de las relaciones causa-efecto. Por ejemplo, una cefalea intensa con náuseas y vómitos puede ser el resultado de jaqueca o de hipertensión intracraneal, pero si se obtiene una historia de años, sin cambios en sus características, presentación episódica, de 24 horas de duración, distribución hemisférica, alivio con triptanos, recuperación total tras los episodios y exploración neurológica normal, la incertidumbre diagnóstica queda muy reducida (los datos obtenidos son todos congruentes con jaqueca pero no con hipertensión intracraneal). Este tipo de razonamiento es muy utilizado en Neurología. Requiere un conocimiento fisiopatológico profundo, no siempre disponible, y puede estar limitado por la multicausalidad.

3. *Razonamiento probabilístico*: Utiliza la asociación entre variables para generar hipótesis y comprobarlas. Permite expresar el nivel de incertidumbre de un modo estandarizado y evaluar hipótesis mediante principios matemáticos (teorema de Bayes). Sin embargo, la complejidad del cálculo de probabilidades tomando en consideración multitud de variables, a veces deficientemente estimadas, resulta con frecuencia irrealizable. Por el contrario, unos cuantos parámetros sobre el rendimiento de una PD, basados en el cálculo de probabilidades –los valores predictivos, positivo y negativo (véase el apartado “Validez de una prueba diagnóstica”)– son asequibles y permiten la toma de decisiones sobre el uso y la interpretación de la prueba.

4. *Razonamiento hipotético-deductivo*: La generación y comprobación de hipótesis se realiza según esquemas definidos. Se selecciona un conjunto de datos del caso problema y se genera una serie de posibles diagnósticos con expresión similar, frente a los cuales se va comparando el conjunto actual y graduando la coincidencia. Es evidente que este tipo de razonamiento está muy relacionado con el razonamiento causal y con el heurístico.

5. *Razonamiento heurístico*: Se basa en complejas reglas de conocimiento que manejan simultáneamente gran cantidad de datos, seleccionados e introducidos en conjuntos capaces de evocar modelos abstractos de enfermedad ajustados al paciente concreto. Puede integrar otros tipos de razonamiento diagnóstico, pero puede conllevar errores sistemáticos notables debidos al importante papel de la intuición en su desarrollo.

6. *Razonamiento determinista*: Basado en algoritmos o diagramas de flujo diagnóstico, que son la representación final del razonamiento probabilístico. En ellos se indica la decisión en función del resultado del atributo previamente probado. Estrategias de este tipo, comunes en las “guías de práctica clínica”, se usan como apoyo para profesionales con escasa experiencia o por adhesión a un protocolo de práctica clínica o de investigación. La principal aportación del usuario es la de suministrar datos fiables que permitan aplicar el algoritmo con propiedad. Disminuye la variabilidad en la práctica e incrementa la eficiencia diagnóstica. Los problemas inherentes a este tipo de razonamiento provienen del uso de datos erróneos para el punto de partida, de la validez del algoritmo y de la rigidez impuesta a los puntos de decisión.

El *enfoque diagnóstico* puede ser clasificado desde un punto de vista práctico como:<sup>4</sup>

a. *Pronóstico*. Se intenta diagnosticar preferentemente las posibilidades más graves.

b. *Pragmático*. Se intenta diagnosticar preferentemente aquellas enfermedades con tratamiento eficaz.

c. *Posibilístico*. Existen varias posibilidades equivalentes y hay que estudiarlas simultáneamente.

d. *Probabilístico*. El trabajo diagnóstico se dirige especialmente a las enfermedades más probables.

El proceso diagnóstico inicial da paso a la solicitud de PD, según el enfoque que se haya dado al caso. Es en este momento cuando surgen nuevas cuestiones acerca de la selección de pruebas a solicitar, su secuencia (a la vez o siguiendo un orden según los resultados), cuáles serán las primeras y cuáles quedarán como último recurso (según valor informativo, tardanza en obtener el resultado, molestias, riesgos, costos, etc.).

Las pruebas combinadas pueden realizarse:<sup>5</sup>

*En serie*. Se aplica una prueba A, y a los sujetos que den un resultado positivo se les aplica la siguiente, B. Las características de este modelo son: el diagnóstico final no es urgente y es corroborado por B, que es una prueba cara o peligrosa. Esta secuencia disminuye la sensibilidad, incrementando paralelamente la especificidad y el valor predictivo positivo.

*En paralelo*. Las pruebas se aplican simultáneamente. El diagnóstico es urgente y el resultado positivo en cualquiera de ellas es considerado evidencia a favor de la presencia de la enfermedad. La estrategia “en paralelo” aumenta la sensibilidad y el valor predictivo negativo, al tiempo que disminuye la especificidad.

Sobre la utilización combinada de pruebas existen pocos estudios formales que orienten en las decisiones, de modo que éstas se adoptan según experiencia y conocimiento, aplicando los criterios de valoración para PD individuales a cada una y comparando.

### Fiabilidad y validez

La evaluación de una PD se determina de acuerdo con dos propiedades generales: fiabilidad y validez.

#### Fiabilidad de una prueba diagnóstica

Este concepto se refiere a la estabilidad de la prueba. Aparece ocasionalmente con otras denominaciones que pretenden destacar algún aspecto concreto del mismo (repetibilidad, reproducibilidad, concordancia). La fiabilidad, en términos estadísticos, se define como la “proporción de la varianza total atribuible a diferencias verdaderas”. Según esto, la variación observada se debe a la diversidad de valores que adopta la variable y no a error, sea éste sistemático o aleatorio. Las principales fuentes de error en la observación pueden provenir del propio observador (tanto en la fase descriptiva como en la interpretativa) y de los aparatos o procedimientos aplicados al diagnóstico.

En términos pragmáticos, la fiabilidad comprende dos vertientes: el grado de concordancia entre diferentes “observadores” (fiabilidad interobservador o interjueces; por ejemplo, positividad de un anticuerpo determinado en varios laboratorios sobre las mismas muestras) y el grado de acuerdo para el mismo observador en momentos diferentes o para la misma prueba realizada en momentos diferentes (fiabilidad intraobservador o *test-retest*) (por ejemplo, positividad de un anticuerpo determinado en el mismo laboratorio sobre las mismas muestras en momentos diferentes). Es fácil imaginar la importancia de este concepto en determinados contextos (por ejemplo, al interpretar una imagen de resonancia magnética).

La proporción de acuerdos (número de observaciones concordantes dividido por el número total de observaciones) parece intuitivamente suficiente, pero esta determinación no tiene en cuenta el azar, según el cual, una parte del acuerdo puede ser debida a la mera casualidad. Métodos estadísticos que soslayan ese defecto son el índice *kappa* de Cohen<sup>6</sup> y el coeficiente de correlación intraclass (CCI).<sup>7</sup> El índice *kappa* se aplica al supuesto de dos observadores y variables binomiales (por ejemplo, presencia de estenosis carotídea > 60%: sí o no), siendo un derivado de este estadístico el índice *kappa* ponderado o “con pesos”,<sup>8</sup> a aplicar en el caso de variables multinomiales (variables ordinales o nominales con más de dos opciones), que permite estimar la posibilidad del desacuerdo (por ejemplo, es más probable discrepar entre los valores 1 y 2 que entre los valores 1 y 4). Los pesos estandarizados más utilizados para *kappa* ponderado son los denominados cuadráticos y lineales.<sup>9</sup>

Es conveniente recordar que el valor de *kappa* depende de la prevalencia (proporción de observaciones con el atributo entre el número total de observaciones),<sup>9,10</sup> por lo que ésta debería acompañar la presentación de los resultados de este

estadístico. Prevalencias muy altas (que tienden a 1) y muy bajas (que tienden a 0) disminuyen el valor de *kappa* por incrementarse la proporción de acuerdos esperados por azar, al revés que con prevalencias intermedias (próximas a 0.5).<sup>11</sup> También depende de la simetría de los valores marginales.<sup>10</sup> El uso de *kappa* como prueba de independencia de los observadores (sobre la hipótesis nula de que el acuerdo observado es debido al azar) es correcto, pero su utilización como medida del nivel de acuerdo (como medida del "tamaño del acuerdo") es problemática porque carece en sí misma de una corrección del azar.

El coeficiente de fiabilidad a aplicar cuando los datos son variables continuas (no nominales ni ordinales) es el coeficiente de correlación intraclase (CCI). Un simple coeficiente de correlación (Pearson o Spearman) no equivale a este coeficiente de concordancia, del cual existen varios modelos según las asunciones que se adopten. Se basa en la proporción de la varianza total debida a la variabilidad "intrasujeto". Aunque muy usado, su aplicación también tiene problemas: fuerte influencia por la varianza del rasgo en la muestra (en poblaciones heterogéneas tiende a ser alto, en homogéneas tiende a ser bajo), por lo que no se debe usar en poblaciones con varianzas "entre sujetos" diferentes; asume que los valores están en escala de intervalos y, por último, se trata de un estadístico que determina asociación (correlación) en lugar de concordancia (acuerdo), habiéndose propuesto métodos alternativos.<sup>12</sup> Tanto para *kappa* como para el CCI, se requieren valores  $\geq 0.60$  para considerar que el grado de acuerdo es "sustancial".<sup>13</sup>

Para variables ordinales, el porcentaje de acuerdos para cada categoría es una medida fácil de obtener e interpretar que puede acompañar en la presentación de resultados al CCI.<sup>14</sup>

#### Validez de una prueba diagnóstica

Se entiende por validez la propiedad según la cual una PD identifica o mide aquello para lo que fue diseñada. La validez tiene muchos aspectos a considerar.

La validez operativa es la capacidad de la prueba para clasificar correctamente a los sujetos en el grupo apropiado (por ejemplo, si tiene o no estenosis crítica de carótida, infección por HIV, etc.) y se expresa en términos de exactitud diagnóstica. La utilidad de una PD se refiere al valor práctico de la información que aporta. Validez operativa y utilidad práctica no siempre se asocian.<sup>5</sup>

Los test con alta sensibilidad, ideales para *screening*, detectan la mayor parte de individuos con la enfermedad; es decir, tienen una proporción de falsos negativos muy baja. Por el contrario, las PD muy específicas tienen una proporción de falsos positivos muy baja; es decir, tienden a dar "positivo" sólo en individuos con la enfermedad concreta en estudio. Para exponer las definiciones e índices que caracterizan apropiadamente una PD se utiliza típicamente una tabla 2x2 (tabla 1). Cuanto mayor sea la prevalencia de la enfermedad en la población objeto de estudio, será más probable que un resultado negativo de la prueba sea falso negativo. Por el contrario, a menor prevalencia más probabilidad de que un resultado positivo sea falso positivo. De este argumento se destacan dos puntos a considerar: 1) la prevalencia influye algunos índices de validez de la PD y, 2) cuando haya opciones disponibles y la probabilidad de resultado "falso negativo" sea alta, habrá que favorecer la prueba más sensible y viceversa, ante una alta probabilidad de resultados "falsos positivos" será preferible la prueba más específica.

La "probabilidad preprueba" equivale a la probabilidad de padecer la enfermedad antes de realizar la PD y, para un paciente determinado, equivale a la prevalencia de la enfermedad basada en sus características demográficas y clínicas. El valor predictivo del resultado positivo de una PD (valor predictivo positivo, VPP) es la probabilidad de padecer realmente la enfermedad cuando el resultado ha sido positivo. El valor predictivo del resultado negativo de una PD (valor predictivo negativo, VPN) es la probabilidad de no padecer realmente la enfermedad cuando el resultado ha sido negativo. Estos valores predictivos se denominan también probabilidad posterior o "posprueba" ya que sólo se pueden determinar tras la realización del test. Las pruebas muy específicas poseen un elevado VPP, por lo cual son muy útiles para confirmar la existencia de

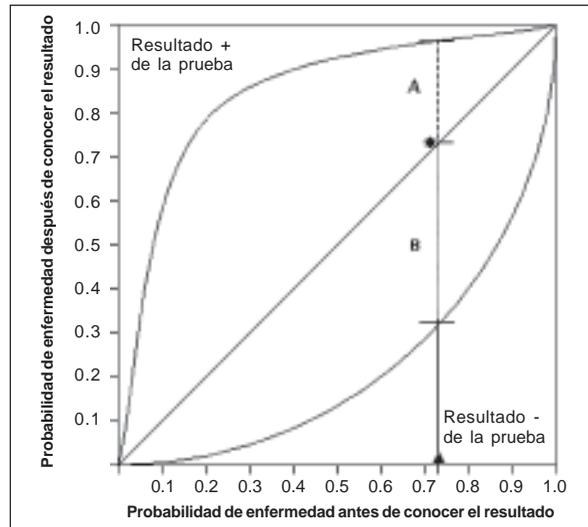


Figura 1. Muestra cómo, en un ejemplo imaginario, la probabilidad preprueba se modifica tras la realización del test, según su resultado sea positivo o negativo (véase texto).

la enfermedad. Las pruebas con alta sensibilidad tienen un alto VPN y son de ayuda para descartar la enfermedad. Por ejemplo, dada la alta sensibilidad de la TAC para detectar hemorragia intraparenquimatosa, la ausencia de imágenes características tiene un elevado VPN para descartar sangrado en la fase aguda del ictus.

Existe otro método (bayesiano) que permite calcular los valores predictivos a partir de la sensibilidad y la especificidad para distintas probabilidades preprueba, lo cual tiene un gran valor práctico en ocasiones (por ejemplo, en situaciones en que la prevalencia de la enfermedad varía según la edad). La fórmula para ello resulta:

$$VPP = \frac{\text{Sensibilidad} \times \text{Probabilidad preprueba}}{\text{Sensibilidad} \times \text{Prob. preprueba} + (1 - \text{Especificidad}) (1 - \text{Prob. preprueba})}$$

$$VPN = \frac{\text{Especificidad} (1 - \text{Probabilidad preprueba})}{\text{Especificidad} (1 - \text{Prob. preprueba}) + (1 - \text{Sensibilidad}) \text{Prob. preprueba}}$$

En la figura 1 se ilustran las relaciones existentes entre prevalencia y valor predictivo. Muestra cómo, en un ejemplo imaginario, la probabilidad preprueba se modifica tras la realización del test, según su resultado sea positivo o negativo. Desde la probabilidad preprueba (por ejemplo, 0.73) se puede trazar una vertical a la línea diagonal que representa la probabilidad posprueba sin resultado informativo (prueba inútil). La distancia A, entre el punto donde dicha vertical corta la diagonal (asterisco) y el punto donde corta la curva superior (resultado positivo) representa la modificación debida al resultado positivo de la PD. De manera similar, la distancia B entre la diagonal y la curva inferior B representa el cambio de probabilidad tras un resultado negativo.<sup>15</sup>

Para ayudar a conocer la mejor combinación de sensibilidad y especificidad se utilizan los cocientes de probabilidad, positivo (CP+) y negativo (CP-) (denominados en inglés *likelihood ratio*), que combinan sensibilidad, especificidad y sus números complementarios (1-Sensibilidad, 1-Especificidad):

$$CP+ = \frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{Especificidad}}$$

$$CP- = \frac{1 - \text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$$

El CP+ determina la probabilidad de que la prueba sea positiva en un individuo enfermo frente a que sea positiva en un individuo no enfermo. El CP- muestra la probabilidad de que el

**Tabla 1.** Índices de validez de una prueba diagnóstica.

Prueba	Enfermedad		Total
	Sí	No	
Positiva	a	b	a + b
Negativa	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a+b+c+d

a: Verdaderos positivos; b: Falsos positivos; c: Falsos negativos; d: Verdaderos negativos.

**Sensibilidad:** Proporción de enfermos que son clasificados como tales por la PD positiva (a/a+c).

**Especificidad:** Proporción de no enfermos que son clasificados como tales por la PD negativa (d/b+d).

**Proporción de falsos positivos:** Proporción de no enfermos con PD positiva (b/b+d, o bien, 1-Especificidad).

**Proporción de falsos negativos:** Proporción de enfermos con PD negativa (c/a+c, o bien, 1-Sensibilidad).

**Exactitud:** (a+d/a+b+c+d).

**Valor predictivo positivo:** Proporción de enfermos verdaderos entre los identificados como enfermos por la PD (a/a+b).

**Valor predictivo negativo:** Proporción de no enfermos verdaderos entre los que han sido clasificados como no enfermos por la PD (d/c+d).

**Prevalencia (probabilidad preprueba):** Proporción de enfermos entre todos los sujetos (a+c/a+b+c+d).

**Cocientes de probabilidad (likelihood ratio).**

CP+ = Sensibilidad/(1-Especificidad).

CP- = (1-Sensibilidad)/Especificidad.

**Odds preprueba:** Prevalencia/(1-Prevalencia).

**Odds posprueba:** Odds preprueba x cociente de probabilidad.

**Probabilidad posprueba:** Odds posprueba/(Odds posprueba + 1).

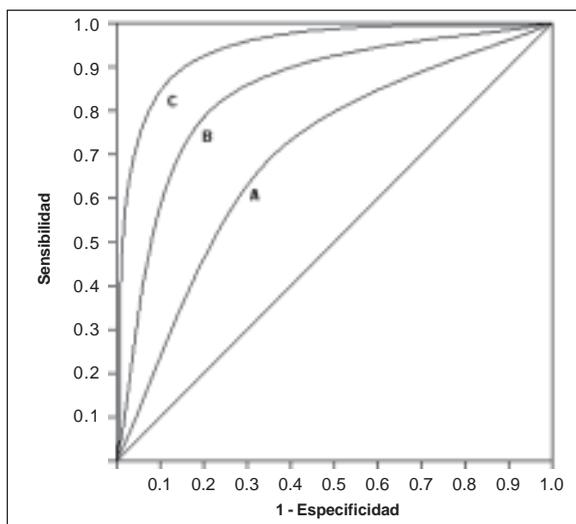
test sea negativo en un individuo enfermo frente a que sea negativo en un sujeto no enfermo. Un CP = 1 no aporta ninguna información, porque indica que la probabilidad del resultado es la misma en un enfermo que en un no enfermo. Cuanto mayores de 1 sean los valores del CP+, mayor refuerzo de la hipótesis diagnóstica; la mayor proximidad a 0 del CP- produce el efecto contrario.<sup>5,16</sup>

Los CP permiten calcular la probabilidad posprueba, son más estables a los cambios de prevalencia, son generalizables, permiten determinar tantos CP como niveles de respuesta genere la prueba y el cálculo de intervalos de confianza (permitiendo así cuantificar el error aleatorio).<sup>4,17</sup> Los valores predictivos posprueba (probabilidad *a posteriori*) pueden ser calculados a partir de la prevalencia (probabilidad *a priori*, transformada en odds ratio: probabilidad/1-probabilidad) y los cocientes de probabilidad (tabla 1).

Cuando los resultados de la prueba son en variable continua (por ejemplo, latencia distal del nervio mediano) hay que fijar un punto de corte a cada lado del cual se sitúen con mayor probabilidad enfermos y no enfermos, ya que lo habitual es que exista un solapamiento, mayor o menor, entre los resultados en ambos grupos. Dependiendo de dónde se sitúe dicho punto de corte, se modificará el rendimiento de la PD en cuanto a sensibilidad y especificidad y el hecho de favorecer una de ellas irá en detrimento de la otra. Para la resolución de este problema se utilizan las curvas de rendimiento diagnóstico o curvas ROC (del inglés *receiver operating characteristics*) que fueron desarrolladas por los operadores de radar y que representan la variación de la sensibilidad en función de los falsos positivos (complementario de la especificidad).

En la figura 2 se puede observar que si la sensibilidad y la especificidad fueran perfectas (= 1), sólo habría un punto (0 en abscisas y 1 en ordenadas). Por el contrario, si la prueba fuera totalmente inútil, la relación entre ambos parámetros estaría representada por la diagonal. Lo habitual es que las PD sean útiles pero imperfectas, dando lugar a curvas de morfología diversa (A, B o C). En la figura se puede apreciar que cuanto más válida sea la PD mayor tendencia tendrá la curva a acercarse al ángulo superior izquierdo (C, en el ejemplo) y, viceversa, cuanto menos válida, más se aproximará a la diagonal (A). El área bajo la curva es, por tanto, una medida idónea de la bondad de la PD, cuyo valor puede oscilar entre 1 (perfecta) y 0.5 (inútil).

Las curvas ROC pueden utilizarse para calcular la calidad de una PD, para comprobar el efecto de la modificación del punto de corte y para comparar el rendimiento de dos pruebas (calculando el área bajo la curva para cada una de ellas). Esta última aplicación es de importancia para la toma de decisiones cuando están disponibles dos pruebas aparentemente similares.<sup>9,17</sup>



**Figura 2.** Curvas ROC. Cuanto más exacta (sensible y específica) sea la prueba, mayor tendencia tendrá la curva a acercarse al ángulo superior izquierdo (C, en el ejemplo) y, cuanto menos válida, más se aproximará a la diagonal (A).

### Principales sesgos en la evaluación de PD

La presentación de datos sobre el estudio de una nueva prueba diagnóstica se acompañará de los correspondientes índices de rendimiento. Antes de dar por buenos los resultados es importante tener en cuenta que pueden existir problemas metodológicos, más o menos velados, que los maticen o –incluso– los invaliden.<sup>16</sup>

#### Error aleatorio

Sesgo de imprecisión. Si la variabilidad de los datos (varianza) es grande y el tamaño de la muestra es pequeño, el error aleatorio se incrementará hasta el punto de invalidar la estimación (los valores de los índices) de la bondad de la prueba. Se propone el cálculo de los intervalos de confianza del 95% para los cocientes de probabilidades para cuantificar el error aleatorio de dichas estimaciones.

#### Errores sistemáticos

1. En relación con el *gold standard*. El primer requerimiento para evaluar la PD en estudio es que el “patrón oro” sea realmente válido y consistente. Si no es así nunca podrá compararse fiablemente el resultado de la PD en estudio con el diagnóstico real.

Si se tiende a realizar la prueba *gold standard* preferentemente a los pacientes que dan positivo en la PD en estudio, habrá una sobrevaloración de los resultados positivos (de la sensibilidad) y una infravaloración de los negativos (de la especificidad). Este defecto se denomina sesgo “de verificación o de confirmación diagnóstica”.

Para evitar el sesgo de interpretación, deben interpretarse independientemente los resultados de la PD en evaluación y del *gold standard*. Si se incluye o subroga en el estándar de referencia algún parámetro propio de la clasificación preprueba se altera el escenario del que se puede extraer con fiabilidad la probabilidad del diagnóstico real como resultado de la PD en estudio. Se evita comparando los resultados de forma ciega con un estándar de referencia totalmente independiente (por ejemplo, criterios clínicos diagnósticos frente a patrón histopatológico).

2. El “sesgo de muestreo” está presente cuando la población estudiada no representa a la población a la que se pretende aplicar la PD en la práctica.

En relación con el espectro de gravedad de la enfermedad, es habitual que las PD puedan diferenciar entre individuos sanos e individuos gravemente enfermos, pero es necesario conocer la exactitud de la PD en los grados intermedios. Se debe aportar la información del comportamiento de la prueba en esos niveles intermedios y describir apropiadamente las características de la muestra que se utilizó en el estudio.

**Tabla 2.** Evaluación y aplicación de los resultados de los estudios de pruebas diagnósticas.\*

<p><b>1. ¿Son válidos los resultados del estudio?</b></p> <p>a. ¿Existió una comparación ciega, independiente, con un patrón de referencia? (por ejemplo, biopsia, necropsia, seguimiento a largo plazo)</p> <p>b. ¿Incluyó la muestra un espectro adecuado de pacientes? (diferentes niveles de gravedad, comorbilidades, etc.)</p> <p>(Si alguna de las respuestas a estas preguntas fue "No" o "No se sabe", es recomendable no invertir más tiempo en ese artículo.)</p> <p>c. ¿Influyeron los resultados de la prueba en evaluación sobre la decisión de realizar el patrón de referencia? (se realizó o no la prueba <i>gold standard</i> según los resultados de la prueba en estudio)</p> <p>d. ¿Se describen los métodos con suficiente detalle para permitir su reproducción? (debe incluir el método aplicado, la secuencia de acciones, etc.)</p> <p>(Si la respuesta a "c" es positiva y/o a "d" es negativa, es probable que tampoco merezca la pena continuar.)</p>
<p><b>2. ¿Cuáles son los resultados?</b></p> <p>a. ¿Se presentan los cocientes de probabilidad de la prueba o se proporcionan los datos necesarios para su cálculo?</p> <p>b. ¿Cuál es la precisión de los resultados? (¿Se presentan los intervalos de confianza o se pueden calcular?)</p> <p>(De estas respuestas podrá deducir el rendimiento o exactitud de la prueba.)</p>
<p><b>3. ¿Me ayudarán los resultados en la atención a mis pacientes?</b></p> <p>a. ¿Serán satisfactorios en mi ámbito la reproducibilidad de la prueba y su interpretación? (compara las circunstancias del estudio con el medio en que se desarrolla tu práctica)</p> <p>b. ¿Son aplicables los resultados a mi paciente? (compara la gravedad, comorbilidad, etc., de los pacientes del estudio con los de tu práctica)</p> <p>c. ¿Modificarán los resultados mis decisiones? (considerar los umbrales, el poder resolutivo de la prueba, como factor en la toma de decisiones)</p> <p>d. ¿Se beneficiarán los pacientes como consecuencia del resultado de la prueba? (considerar si la prueba ofrece ventajas en exactitud, rapidez, comodidad, costo, etc., y su potencial influencia en decisiones posteriores)</p>

\* Modificada de ref. 18.

### Lectura crítica de artículos sobre PD

Ahora, posiblemente, estemos bien situados para abordar la lectura e interpretación de artículos sobre PD siguiendo la sistemática de la "Medicina basada en pruebas" (*Evidence based medicine*).<sup>18</sup> (tabla 2) Estamos buscando información sobre una PD para una determinada enfermedad y tenemos delante un artículo específicamente dirigido a este tema, según aparece en la introducción. Nuestro primer objetivo es leer atentamente "Métodos" en busca de posibles errores sistemáticos.

#### Validez. ¿Son válidos los resultados del estudio?

Las primeras cuestiones tienen que ver con la validez del estudio en cuanto a posibles sesgos: ¿Hubo una comparación independiente y ciega con el *gold standard*? ¿Se evaluó la prueba en un espectro apropiado de pacientes, similar al que se aplicaría la PD en la práctica clínica? En el apartado anterior se mostraba el significado de estos sesgos y, de ahí, la importancia de estas preguntas. Otra pregunta a ser respondida, relacionada con sesgos que propician el error sistemático es: los resultados de la PD que estamos evaluando, ¿influyeron en la decisión de realizar el *gold standard*? Es evidente que sí, por ejemplo, el resultado negativo de la prueba motivó la no realización del *gold standard*, habrá un sesgo de verificación (sobrerrepresentación de pruebas positivas y sobrestimación de la sensibilidad). Por último, en este apartado, habrá que determinar si los métodos y condiciones en que se aplicó la PD están descritos con suficiente detalle para permitir su replicación independiente.

Si deducimos que existen problemas para afirmar que tanto la muestra estudiada como el estándar son idóneos, que la aplicación de este último fue sistemática y la interpretación de los resultados del estándar y la PD en estudio fue independiente, o si no se aporta información suficiente sobre las circunstancias de realización de la PD, posiblemente tengamos algo mejor que hacer que continuar leyendo ese artículo. Si las respuestas a estas preguntas muestran que el estudio no está sesgado (está libre de errores sistemáticos) podemos seguir la lectura. Vamos a Resultados.

**Tabla 3.** Niveles de evidencia para estudios de pruebas diagnósticas.

<p><b>Clase I.</b> Evidencia aportada por un estudio prospectivo realizado en un amplio espectro de personas con sospecha de la enfermedad, utilizando un patrón de referencia (<i>gold standard</i>) para la definición de caso, en el que la prueba es aplicada de manera "ciega", y que permite la evaluación de la exactitud diagnóstica mediante los tests (índices) apropiados.</p>
<p><b>Clase II.</b> Evidencia aportada por un estudio prospectivo realizado en un espectro restringido de personas con sospecha de la enfermedad, o un estudio retrospectivo bien diseñado sobre un amplio espectro de personas con una enfermedad establecida (por <i>gold standard</i>) comparada con un amplio espectro de controles, donde la prueba es aplicada de manera "ciega", y que permite la evaluación de la exactitud diagnóstica mediante los test (índices) apropiados.</p>
<p><b>Clase III.</b> Evidencia aportada por un estudio retrospectivo en el que tanto las personas con la enfermedad establecida como los controles pertenecen a un espectro restringido, y en el que la prueba es aplicada de manera "ciega".</p>
<p><b>Clase IV.</b> Cualquier diseño en el que la prueba no es aplicada de manera "ciega", o evidencia aportada sólo por opinión experta o por series descriptivas de casos (sin controles) o que no permite una evaluación apropiada de la exactitud diagnóstica.</p>

\* Modificada de 22.

#### Resultados. ¿Cuáles son los resultados?

A continuación nos adentramos en el juicio del rendimiento de la prueba: ¿Se calcularon los cocientes de probabilidades o se aportan los datos necesarios para poder calcularlos? Ahora utilizaremos lo expuesto en el apartado "Validez de una prueba diagnóstica" en lo referente a los cálculos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidades y su interpretación para concluir acerca del rendimiento de la PD.

Si los resultados obtenidos con la aplicación de la prueba demuestran que tiene escasa capacidad para identificar con suficiente precisión los sujetos realmente enfermos, habrá que buscar alguna prueba mejor. Si los resultados demuestran que la prueba diagnóstica tiene buenos índices de validez, estamos ante una PD potencialmente útil. Ahora hay que leer con detalle todo el artículo. La inversión en tiempo parece justificada.

#### Utilidad. ¿Me ayudarán los resultados en la asistencia a mis pacientes?

Finalmente, las cuestiones de utilidad: ¿Serán satisfactorias en mi ámbito la reproducibilidad de la prueba y su interpretación? Esta pregunta se relaciona con el apartado "Fiabilidad de una PD" y nos requiere determinar hasta qué punto el acuerdo entre observadores y el *test-retest* permiten considerar la prueba fiable o estable.

¿Son los resultados aplicables a mis pacientes? Dado que el estudio se realizó sobre una muestra concreta, cabe preguntarse si los resultados a obtener en nuestra población serán similares. Diferencias en la gravedad de la enfermedad, en la comorbilidad y otros factores pueden dar lugar a notables diferencias en el rendimiento. La generalización de los resultados estará comprometida si la muestra del estudio no se parece (por criterios, gravedad, características demográficas, etc.) a la población en que se pretende utilizar. Esta duda se puede resolver si se comprueba –por revisión– que el comportamiento de la PD en diferentes estudios es consistente o mediante un nuevo estudio de validación local.

¿Modificarán los resultados mis decisiones? Esta es una cuestión importante porque significa la determinación de umbrales de probabilidad para proseguir el trabajo diagnóstico o para aplicar tratamientos. Los datos sobre la probabilidad posprueba servirán para descartar o confirmar el diagnóstico u ordenar estudios adicionales (por ejemplo, si la probabilidad posprueba [por sonografía] de tener una estenosis carotídea significativa sintomática es del 87% se favorecería el resto de las actuaciones dirigidas a endarterectomía, pero no si es del 25%). El cálculo de los cocientes de probabilidad sobre la población en que se aplicará el test, para conocer su poder resolutivo, ayudarán también a contestar esta pregunta.

¿Se beneficiarán los pacientes como consecuencia de la prueba? Esta pregunta se refiere al valor pragmático, a la utilidad y

a la aportación real que supone en cuanto al diagnóstico y sus repercusiones. En este juicio entran en consideración elementos (identificación de la enfermedad, gravedad, existencia de tratamiento eficaz, riesgo de la prueba) que tienen que ver no tanto con la validez de la prueba sino con las consecuencias de sus resultados.

### Complementos

Para mejorar la comprensión de este tema y profundizar en la utilización de la sistemática de lectura crítica, se recomienda revisar otras publicaciones (18-21). Véase "Niveles de Evidencia" para estudios de PD en la tabla 3.

El autor manifiesta que: "Este artículo se aporta como una contribución individual y no representa necesariamente la posición de la institución (Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III). El autor es funcionario del Estado. El Instituto de Salud Carlos III es un organismo dependiente del Ministerio de Sanidad y Consumo de España."



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com) bibliografía completa, palabras clave en castellano, keywords (inglés), especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor.

## Patogenia genética del cáncer colorrectal. Actualización

### *The genetic pathogenesis of colorectal cancer—an update*

University of Pennsylvania, Filadelfia, EE.UU.



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC. En Internet: [www.siicsalud.com/dato/dat046/05n18008.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/05n18008.htm)



John P. Lynch, Columnista Experto de SIIC  
Assistant Professor, University of Pennsylvania, Filadelfia, EE.UU.

Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/dat046/05n18008a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/05n18008a.htm)

#### Abstract

*Colorectal cancer remains a significant cause of morbidity and mortality world-wide. Advances in the last few years have improved our understanding of the mechanisms governing colorectal carcinogenesis and have begun to impact patient care. It has long been believed that the progression from normal colonic epithelium to colon cancer is in every case a step-wise process in which specific pathologic and molecular markers can be identified for study and clinical therapy. While this hypothesis remains central to our understanding, in the past few years there has been a greater appreciation of the differences between individual colon cancers. In particular, current thinking suggests there are six cardinal features neoplastic cells share in common, however the mechanisms by which they are acquired by cells can vary considerably. Most notably, genetic instability appears to be critically important to this process, providing an appropriate environment in which these cardinal features arise. Progress has been made in understanding the genesis of chromosomal instability (CIN), microsatellite instability (MIN), epigenetic instability, as well as the mutations resulting from base excision-repair defects. This review highlights several of the more significant recent advances in colorectal carcinogenesis, with an emphasis on mechanisms promoting genetic instability.*

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/des/des046/05n18008i.htm](http://www.siicsalud.com/des/des046/05n18008i.htm)

Cada año fallecen cerca de 60 000 hombres y mujeres por cáncer colorrectal en los Estados Unidos, por lo cual es la segunda causa principal de muerte por cáncer. El estudio *Global Burden of Disease* estimó que en el año 2000 el cáncer de colon fue responsable del fallecimiento de cerca de medio millón de personas en el mundo.<sup>1</sup> Debido a estas cifras, esta neoplasia ha sido el centro de atención de intensas investigaciones. La investigación clínica básica realizada durante tres décadas ha arro-

#### Resumen

El cáncer de colon es una causa significativa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Los avances realizados durante los últimos años han mejorado nuestra comprensión sobre los mecanismos que gobiernan la carcinogénesis colorrectal y han comenzado a influir en el cuidado de los pacientes. Durante mucho tiempo se creyó que la progresión del epitelio normal del colon hacia el cáncer es, en cada caso, un proceso escalonado en el cual se pueden identificar marcadores patológicos y moleculares específicos para el estudio y el tratamiento clínico. Aunque para nosotros esta hipótesis es fundamental, en los últimos años ha habido una mayor apreciación de las diferencias entre los cánceres de colon individuales. En particular, el pensamiento actual sugiere que existen seis características cardinales que las células neoplásicas comparten, aunque los mecanismos por los cuales se adquieren pueden variar en forma considerable. Más notablemente, la inestabilidad genética parece ser de importancia fundamental para este proceso, lo que provee un ambiente adecuado para el surgimiento de estas características. Se ha avanzado en la comprensión de la génesis de la inestabilidad cromosómica (INC), la de tipo microsatelital (INM), la epigenética, así como en las mutaciones resultantes de los defectos en la escisión y reparación de las bases. Esta revisión destaca varios de los avances recientes más significativos en la carcinogénesis colorrectal, con énfasis en los mecanismos promotores de la inestabilidad genética.

jado ideas extraordinarias en cuanto a la base genética del cáncer colorrectal que ya han comenzado a tener influencia en el cuidado y atención de los pacientes. En los tres años que han transcurrido desde que revisamos este aspecto para *Hematology/Oncology Clinics of North America*,<sup>2</sup> hemos observado diversos avances, como la instauración de terapias de quimioprevención aprobadas para pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF),<sup>3-5</sup> el reconocimiento de un nuevo síndrome de cáncer de colon familiar –la poliposis adenomatosa MYH (PAM)–,<sup>6-9</sup> la adopción de nuevas modalidades de pesquisa para el cáncer de colon<sup>10-11</sup> y el empleo de terapéuticas biológicas novedosas dirigidas hacia esta neoplasia.<sup>12</sup> Este trabajo recopila los conceptos principales de nuestro estudio previo e informa sobre los avances importantes ocurridos desde su publicación.

Recepción: 20/12/2004 - Aprobación: 6/2/2006

Enviar correspondencia a: John P. Lynch, MD, PhD, Division of Gastroenterology 415 Curie Blvd. 600CRB, Philadelphia, PA 19104, EE.UU.

## Conceptos de oncogenia colorrectal

### Secuencia adenoma-carcinoma

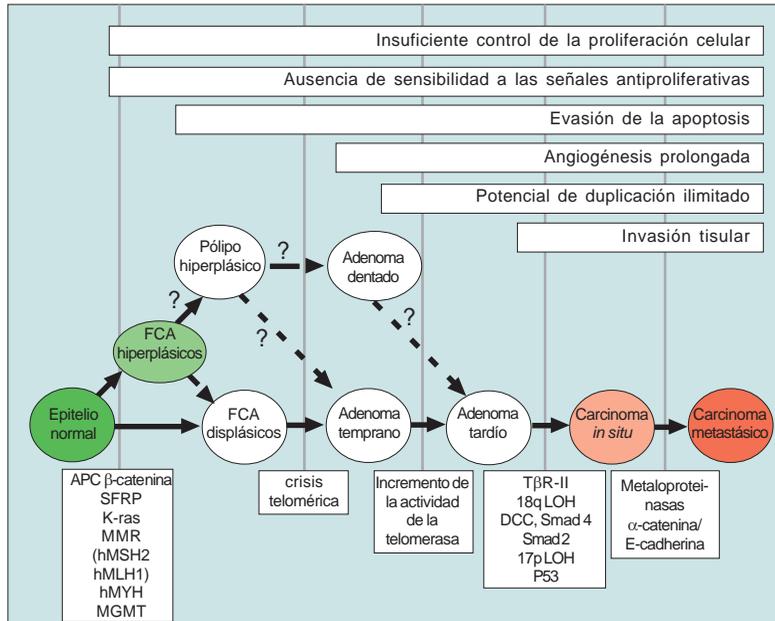
La mayoría de los cánceres colorrectales de los seres humanos surgen de masas displásicas pero no malignas en el colon, llamadas adenomas.<sup>2,13-16</sup> Los pólipos adenomatosos se forman en el colon cuando los mecanismos que regulan la renovación del epitelio se interrumpen o desorganizan.<sup>2</sup> En los adenomas, estos mecanismos normales se van interrumpiendo progresivamente a medida que su tamaño y el grado de displasia se incrementan. La secuencia adenoma-carcinoma describe esta progresión desde la mucosa normal hasta el carcinoma invasivo y está bien avalada por numerosos estudios patológicos, epidemiológicos, clínicos observacionales y en animales.<sup>2,13-16</sup>

Los focos crípticos aberrantes (FCA) son lesiones microscópicas que se cree son el paso intermedio entre la mucosa colónica normal y el pólipo adenomatoso.<sup>17-19</sup> La mayoría de los FCA son hiperplásicos (65% a 95%), aunque en una proporción significativa son displásicos y similares a los adenomas.<sup>20,21</sup> El análisis genético de los FCA identificó mutaciones que se observan típicamente en los pólipos adenomatosos.<sup>17,20,22-28</sup> Debido a que se considera que los FCA son las lesiones precursoras más tempranas en la progresión hacia el cáncer de colon se los está empleando como biomarcadores tempranos para neoplasia, tanto en estudios en animales como en seres humanos.

### La carcinogénesis colónica es un proceso progresivo

Las herramientas de la biología molecular ayudaron a establecer que la carcinogénesis colónica es un proceso escalonado.<sup>2,14,29,30</sup> En cada paso del proceso se adquieren mutaciones somáticas o epigenéticas en el ADN celular. Es más probable que los fenómenos de mutación sean silentes, o que sean perjudiciales para la supervivencia de la célula, en vez de promover la neoplasia. Sin embargo, algunas mutaciones activan vías promotoras del crecimiento (por ejemplo, oncogenes) o inactivan supresores tumorales y vías apoptóticas.<sup>31,32</sup> Estas clases de mutaciones aportan una ventaja en la supervivencia, lo que conduce a la expansión clonal y a la formación de una masa.<sup>33,34</sup> En una revisión fundamental sobre las características sobresalientes del cáncer, Hanahan y Weinberg<sup>32</sup> describieron seis características cardinales necesarias para la carcinogénesis, como la autosuficiencia en las señales proliferativas, la insensibilidad a las señales antiproliferativas, la evasión de las señales apoptóticas normales, el automantenimiento de la angiogénesis, la invasión tisular y metástasis, y finalmente, el potencial ilimitado de duplicación. De esta manera, es la combinación de las mutaciones del ADN y la selección natural que básicamente conduce a la evolución de un clon celular que ha adquirido estas seis características y que han sido exitosas para la transformación en una célula cancerosa.<sup>33,34</sup>

Hanahan y Weinberg sugirieron además que las células cancerosas podrían adquirir estas características esenciales a través de vías temporalmente y mecánicamente distintivas. Esto pareció sugerir un gran grupo de vías posibles por las cuales un colonocito podría alcanzar su transformación neoplásica. Esto difirió marcadamente de una hipótesis previa de Fearon y Vogelstein,<sup>35</sup> quienes en 1990 sugirieron que los pasos hacia la carcinogénesis eran limitados; que ciertas mutaciones en los genes eran adquiridas con frecuencia y en un orden específico. Desde entonces numerosos estudios han avalado y mejorado posteriormente el modelo de Vogelstein.<sup>2,30</sup> A pesar de su amplia aceptación, este modelo no puede explicar las diferencias considerables que se reconocen que existen entre los cánceres. Quizás una síntesis de estos modelos puede probar ser el mejor abordaje (figura 1). En numerosos estudios se vio que la inva-



**Figura 1. Progresión escalonada hacia la carcinogénesis del colon humano.** Según las características morfológicas, la progresión desde la mucosa colónica normal hasta el carcinoma aparece en forma de un patrón bastante predecible. Los focos crípticos aberrantes (FCA) displásicos son los precursores más tempranos; sin embargo, datos recientes sugieren que los pólipos y los FCA hiperplásicos podrían progresar hacia FCA displásicos y adenomas. Además, diversos fenómenos genéticos se pueden observar con frecuencia en pasos similares de la vía. La inestabilidad genética, con inclusión de los defectos en CIN, MIN y BER, y la mutagénesis epigenética se presentan, de manera característica, durante el estadio inicial de la progresión y proveen un entorno permisivo para que las células adquieran mutaciones adicionales, lo que provoca la adquisición de caracteres necesarios para la transformación carcinogénica. Durante esta progresión, diversas vías de regulación y de señalización son blancos frecuentes en cualquiera de sus niveles, lo que puede alterar su expresión o función. Estas vías incluyen, entre otras, la Wnt/APC/β-catenina, BMP/TGF-β/SMAD, Src, y K-ras.

sión del tejido es una característica tardía de la carcinogénesis del colon, mientras que el incremento de la proliferación y la reducción de la apoptosis se observan con frecuencia en forma temprana en los FCA.<sup>24-26,28,36-39</sup>

La angiogénesis y el potencial de duplicación ilimitado se hallan por lo general incrementados en los pólipos tempranos a tardíos.<sup>40-42</sup> En resumen, la transformación neoplásica es un proceso escalonado en el cual las mutaciones del ADN y la selección clonal resultan en la evolución de una célula que expresa las características comunes a todas las células cancerosas.

### Síndromes familiares de cáncer de colon

El estudio de los síndromes familiares de cáncer de colon y la identificación de las mutaciones genéticas transmisibles han sido de gran utilidad para nuestra comprensión del proceso de la carcinogénesis colónica. Con frecuencia se ha hallado que los genes identificados en los síndromes de cáncer familiares estaban mutados o silenciados en los cánceres colónicos esporádicos.<sup>30,43-45</sup> Mientras que el síndrome familiar de cáncer transmisible, la PAF y el síndrome de cáncer de colon no polipoide (SCCNP) representan sólo el 5% de todos los cánceres de colon, la identificación de las mutaciones transmisibles predisponentes aportó luz sobre los genes cuya mutación es fundamental para la aparición de cánceres colónicos esporádicos.<sup>30,43</sup> Más recientemente, se describió un nuevo síndrome de poliposis en los seres humanos, la PAM, y se identificaron las bases genéticas para diversos trastornos familiares asociados con cáncer colorrectal (tabla 1). Cuando se examinan minuciosamente, se puede notar en estos síndromes familiares el predominio de diversas vías de señalización o regulatorias: Wnt/APC/β-catenina, TGF-β/BMP, falta de concordancia del ADN y mecanismos de reparación y escisión de bases. Todos los cánceres de colon familiares y esporádicos tendrán alteraciones significativas en al menos uno de estos mecanismos regulatorios y de señalización.

Aunque estas vías son el blanco frecuente de fenómenos mutagénicos durante la carcinogénesis colorrectal no se las encuentra en todas las neoplasias. En consecuencia, deben existir otros mecanismos alternativos, todavía no reconocidos o no completamente comprendidos, para la progresión neoplásica

**Tabla 1.** Síndromes familiares asociados con predilección por el cáncer de colon en seres humanos.

Nombre del síndrome	Gen afectado	Vías regulatoria o de señalización alteradas
<b>PAF</b>	APC <sup>119</sup>	Vía de señalización WNT/APC/β-catenina
<b>SCCNP</b>	hMLH1, hMSH2 menos frecuente: hMSH6 y hPMS2 <sup>58,76</sup>	Vía de reparación del ADN discordante
<b>PAM</b>	hMYH <sup>6-8</sup>	Vía de escisión y reparación de bases
<b>Peutz-Jeghers</b>	STK11/LKB1 <sup>120-122</sup>	Serina-Treonina-Quinasa, informada como reguladora de múltiples vías como proliferación, apoptosis mediada por p53, y señales Wnt-, TGF-β-, y Ras-
<b>Poliposis juvenil</b>	HBMPRIA, MAD4/SMAD4 <sup>123,124</sup>	Vía de señalización TGF-β/BMP

del epitelio colónico.<sup>46-53</sup> Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen riesgo de cáncer de colon a través de una vía alternativa, cáncer asociado a la colitis (CAC).<sup>54-57</sup> Estas vías alternativas son importantes desde el punto de vista clínico y probablemente ampliarán nuestro conocimiento de la génesis tumoral. Sin embargo, nos concentraremos en el resto de los mecanismos de inestabilidad genética observados en la mayoría de los carcinomas colorrectales familiares y esporádicos.

**Inestabilidad genética y epigenética**

Aunque la acumulación de mutaciones somáticas del ADN es la fuerza de conducción detrás de la progresión al cáncer, la inestabilidad genética es con frecuencia la característica del medio que da lugar a estos eventos mutagénicos críticos.<sup>33,58-60</sup> La inestabilidad genética ha sido observada en las etapas más tempranas de la oncogenia, los FCA.<sup>22,28,61</sup> Ahora reconocemos que existen diversas formas distintivas de inestabilidad genética.<sup>58,59,62</sup> En el presente, nuestra comprensión de estas formas es limitada; a medida que aprendemos más, será más probable que su importancia se incremente para los modelos de cáncer colorrectal.

La vasta mayoría de los tumores en los seres humanos son aneuploides. La aneuploidía está marcada por la pérdida o ganancia de cromosomas completos, un fenotipo descrito como inestabilidad cromosómica (INC).<sup>59</sup> La pérdida de heterocigotía (PDH) está asociada con este fenotipo; es la pérdida de un alelo de un gen. Así, solamente una copia de un gen necesita estar mutada somáticamente con la pérdida del alelo de tipo salvaje por la PDH. Las anomalías cromosómicas de los tumores con INC también incluyen la amplificación génica y la translocación cromosómica. Si bien las causas de la INC son desconocidas, en los últimos años se han logrado avances significativos en el tema. Sin lugar a dudas, el daño de los puntos de control del ADN desempeña un papel en este proceso.<sup>60,63,64</sup> Más aun, la proteína APC, además de su papel central en la PAF y en la carcinogénesis esporádica, está involucrada en la segregación cromosómica.<sup>65,66</sup> El trabajo realizado más recientemente sobre la investigación del mantenimiento de los telómeros en células normales, así como de la supervivencia y multiplicación de las células neoplásicas aportó nuevas ideas hacia otro mecanismo potencial para explicar las inestabilidades observadas en los cánceres con INC.<sup>42</sup> Los telómeros son complejos nucleoproteicos en los extremos de los cromosomas que funcionan para mantener la extremidad de éstos.<sup>42,67</sup> También funcionan para limitar el número absoluto de divisiones celulares. La actividad de la telomerasa en los adultos está limitada a los linfocitos activados, células germinales y células germinales tisulares. En ausencia de actividad de la telomerasa, los telómeros se acortan progresivamente con cada división celular.

Después de un número limitado de divisiones, los telómeros quedan acortados de manera crítica y son inestables e inducen la apoptosis celular o la senescencia.<sup>42,68</sup> Este período que provoca el acortamiento de los telómeros se denomina "crisis telomérica". Si los puntos de control fallan, y si no son seguidos por senescencia o apoptosis, se observa inestabilidad cromosómica grave, con características similares a las observadas en las neoplasias humanas, como puentes cromosómicos, translocaciones no recíprocas, amplificación génica y rearrreglos cromosómicos comple-

jos.<sup>42,69</sup> Los estudios de pólipos colónicos y de cánceres humanos hallaron que la actividad de la telomerasa es baja y que la longitud de los telómeros estaba acortada en pólipos de tamaño pequeño a moderado. La actividad de la telomerasa está incrementada en los pólipos grandes y en los cánceres colorrectales,<sup>70,71</sup> lo que permite un potencial duplicativo ilimitado, un "sello" del cáncer. Asociados con la baja actividad de la telomerasa, los estudios de hibridación genómica comparativa (HGC) y los histológicos informaron incremento en las tasas de rearrreglos cromosómicos, translocaciones no recíprocas y puentes en la anafase observados en los pólipos adenomatosos.<sup>72</sup> Por último, los estudios en animales transgénicos avalan esta hipótesis.

Los cánceres epiteliales espontáneos son infrecuentes en ratones salvajes y en ratones con mutación de p53, sin embargo en los ratones con esta mutación y deficientes en telomerasa existe un incremento notable de tumores epiteliales de mama, piel y tracto gastrointestinal. Además, estos cánceres se caracterizan por translocaciones no recíprocas y por otras anomalías citogenéticas asociadas con los tumores con INC.<sup>42,69,73,74</sup> En conjunto, los estudios de tumores en seres humanos y los ensayos en transgénicos sugieren que la crisis telomérica puede ser un mecanismo importante que provoca INC en cánceres con INC.

Quizá la mejor comprendida de las inestabilidades genéticas involucradas en la progresión del cáncer de colon sea el error en la determinación de la compatibilidad (RD).<sup>75-77</sup> El sistema de RD reconoce las incompatibilidades base a base y los apareamientos desiguales de inserción/delección que tienen lugar con la duplicación del ADN y con la recombinación homóloga. Estos errores deben ser corregidos antes de la duplicación del ADN, porque de otra manera las mutaciones pasarían a las células hijas. Segmentos cortos repetitivos de ADN, conocidos como microsátélites, son vulnerables a este tipo de error. En células con deficiencia por RD, con frecuencia estos sitios se encuentran mutados.<sup>58,59,76</sup> Este tipo de inestabilidad genética se conoce como inestabilidad de microsátélites (INM o IMS). Los genes que contienen estas secuencias repetitivas en sus regiones de codificación son particularmente susceptibles a la inactivación de mutaciones durante la duplicación del ADN en neoplasias con IMS.<sup>78-81</sup> Los cánceres con IMS, a diferencia de los tumores con INC, tienden a ser diploides o casi diploides.<sup>59,76</sup> La INM puede aparecer tanto en cánceres de colon familiares como esporádicos, aunque los mecanismos responsables son bastante diferentes. El síndrome de Lynch (SCCNP) es un síndrome familiar de cáncer de colon con transmisión dominante<sup>75,82,83</sup> y se caracteriza por la aparición del tumor a una edad temprana (media de 45 años) y tasas elevadas de neoplasias extraintestinales,<sup>75,82,84</sup> como estómago, ovario, úter, pelvis renal, cerebro (principalmente glioblastoma multiforme, también conocido como síndrome de Turcot),<sup>85</sup> intestino delgado, sistema hepatobiliar y piel (neoplasia de las glándulas sebáceas: síndrome de Muir-Torre).<sup>86</sup> Se observa inactivación de mutaciones en líneas germinales en hMLH1 o hMLH2 en casi el 60% de las familias con SCCNP, y estas mutaciones de las líneas germinales también fueron descritas, aunque con una frecuencia menor, para hPMS1, hPMS2, hMSH6 y hMLH3.<sup>87-93</sup> En contraste, en tumores esporádicos con INM, son infrecuentes las mutaciones somáticas en hMLH1, hMSH2 y hPMS2.<sup>94,95</sup> Con mayor frecuencia, los niveles proteicos de hMLH1 están marcadamente disminuidos por un silenciamiento específico del gen por hipermetilación de los promotores.<sup>96,98</sup> Tomadas en conjunto, las formas familiares y esporádicas de INM representan cerca del 15% al 20% de los cánceres de colon.<sup>59</sup>

Las bases del ADN se alteran continuamente por especies químicamente reactivas, desaminaciones hidrolíticas, metilaciones de guanina y alquilaciones. Esto puede llevar a la desigualdad en el apareamiento de los nucleótidos y a las mutaciones de transversión de bases (G → A o C → T) durante la duplicación del ADN si no se corrigen.<sup>99</sup> La vía de la reparación de escisión de

bases (REB) es responsable de la identificación de estas bases con modificaciones químicas y de la iniciación de su reparación. Estas mutaciones de base única son con frecuencia silentes, sin embargo, si tienen lugar en secuencias críticas de codificación pueden provocar mutaciones sin sentido. Las primeras pueden ser inactivadoras (por ejemplo en APC) o activadoras (por ejemplo, Ras).<sup>8,99,100</sup> Las mutaciones sin sentido provocan acortamientos prematuros de la proteína si se encuentran dentro de la secuencia de codificación y son típicamente inactivadoras. Diversos componentes de la vía de REB han sido recientemente involucrados en la patogénesis de la carcinogénesis colorrectal, como MED1 (MBD4), MGMT y hMYH.<sup>6-8,51,52,99,101-103</sup>

Mientras que las inestabilidades genéticas cromosómicas y microsatélites tienden a ser recíprocamente exclusivas, los defectos de escisión y reparación de bases pueden observarse en cánceres INC+ y INM+, así como en un pequeño subgrupo de cánceres que son INC-/INM-.<sup>51,52,99</sup> MED1(MBD4) es una glucosilasa involucrada en la reparación de las desaminaciones de las metilcitosinas. Se halla con frecuencia mutada por la INM en tumores INM+.<sup>102,104</sup> Por el contrario, las mutaciones de la línea germinal hMYH están asociadas con un nuevo síndrome familiar atenuado de cáncer de colon que se asemeja a la PAF, ahora denominado PAM (poliposis adenomatosa MYH).<sup>6-8</sup> Estos pacientes presentan, como característica, desde 15 a más de 100 pólipos, con una edad promedio de presentación a partir de los 40 años. Resulta sorprendente que la transmisión sea autosómica recesiva, con una penetrancia del cáncer de al menos el 50%.<sup>6,8</sup> Los tumores de colon asociados con PAM son diferentes de los esporádicos y de los que están vinculados con PAF. Son diploides o casi diploides, y estables desde el punto de vista genético a nivel cromosómico y microsatelital. Además, se caracterizan por tasas frecuentes de mutaciones de transversión G → T, lo que provoca la inactivación de APC y la activación de *K-ras*.<sup>6-8,100</sup> La inactivación de MYH también se asoció, recientemente, con la patogénesis del cáncer de colon esporádico.<sup>103</sup> La metilguanilmetiltransferasa (MGMT) es otra enzima reparadora del ADN y un componente de la vía de REB.<sup>51,52</sup> La MGMT elimina las lesiones alquilantes de O<sup>6</sup>-metilguanina, las cuales, si no se corrigen, pueden resultar en mutaciones de transición G → A. Las transiciones G → A son una causa frecuente de mutaciones *K-ras*. En cánceres esporádicos, el gen *MGMT* está con frecuencia silenciado por la hipermetilación del promotor,<sup>51,52,99</sup> en particular en aquellos con fenotipos INC- e INM-. En resumen, la reparación de las bases químicamente modificadas del ADN es una función fundamental que puede ser una fuente importante de inestabilidad genética en células en las cuales estas vías se hallan interrumpidas.

Por último, la regulación epigenética de la expresión génica mostró desempeñar un papel importante en la carcinogénesis y puede ser el episodio crítico que conduce a la progresión en un subgrupo de cánceres de colon esporádicos.<sup>105-110</sup> Los mecanismos epigenéticos incluyen la metilación del ADN, el sello (*imprinting*) del gen, la acetilación de las histonas, y son con frecuencia empleados para el silenciamiento de los genes y para la represión de la transcripción viral y de los trasposones. Los dinucleótidos CpG están presentes en los promotores de

muchos genes y están destinados a la metilación por una clase de enzimas conocidas como metiltransferasas del ADN.<sup>108,109,111</sup> Una vez que fueron metilados, una familia de proteínas que se conocen como MBD (del inglés *methyl-CpG binding domain proteins* [proteínas ligadoras de metil-CpG]) se unen a los dinucleótidos CpG metilados y reclutan otros factores para formar un complejo que altera la conformación del ADN y de la cromatina hacia una configuración más estable y silente.

Mientras que la metilación CpG es en sí mutagénica (la desaminación de la metilcitosina puede provocar transiciones de los nucleótidos de C por T si no se corrigen), se cree que el silenciamiento de los genes supresores de los tumores y de la reparación del ADN mediante la hipermetilación del promotor puede ser el mecanismo predominante que promueve la carcinogénesis.<sup>106</sup> En el cáncer de colon, p16<sup>Ink4a</sup> (regula la actividad de ciclina D), MLH1 (un gen RD), p14<sup>ARF</sup> (reguladora en más de la actividad de p53), APC, y O<sup>6</sup>-MGMT (que repara las mutaciones de guanina a adenosina), han sido identificadas como blancos comunes para el silenciamiento mediante la metilación de promotores.<sup>96,98,112-115</sup> Ya que la mayoría de los cánceres de colon tendrán algún grado de hipermetilación de promotores, un subgrupo tendrá un grado elevado de esta hipermetilación en varios supresores tumorales simultáneamente. Se ha propuesto que este subgrupo constituye una vía separada para la oncogenia colorrectal, llamada isla CpG del fenotipo metilador (CIMP, por sus siglas en inglés [*CpG island methylator phenotype*]).<sup>105,116-118</sup> Los tumores CIMP+ son típicamente diploides o casi diploides (INC-), y pueden ser INM+ (debido a la inactivación de hMLH1) o pueden tener la REB alterada (debido a la reducción de los niveles de MGMT). Más aun, el fenotipo CIMP+ parece estar presente típicamente en adenomas dentados y en pólipos hiperplásicos grandes. La caracterización clínica y molecular de este fenotipo es un área de activas investigaciones.

## Sinopsis

Desde la última vez que revisamos este tema se lograron grandes avances en relación con la comprensión de la carcinogénesis colorrectal. Quizá lo más interesante sea que mejoramos la idea que teníamos acerca de los mecanismos que gobiernan la inestabilidad genética y su papel en la progresión neoplásica. Continuamos creyendo que esta progresión neoplásica tiene lugar en un número limitado de vías, en las cuales se hallan inactivados supresores tumorales específicos o los oncogenes están activados en una secuencia bastante definida. Con la continuidad de las investigaciones veremos cambios sorprendentes en la forma de prevenir, diagnosticar y tratar esta enfermedad mortal.

El autor no manifiesta «conflictos de interés».

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006



Más información en [www.siiisalud.com](http://www.siiisalud.com) bibliografía completa, palabras clave en castellano, *keywords* (inglés), especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor y artículo completo en inglés (*full text*).

# Mecanismos celulares y moleculares subyacentes de las arritmias cardíacas inducidas por drogas y asociadas con la prolongación del intervalo QT

## Cellular and molecular mechanisms underlying drug-induced cardiac arrhythmias associated with prolongation of the QT interval

Masonic Medical Research Laboratory, Utica, EE.UU.

Charles Antzelevitch, Columnista Experto de SIIC

Executive Director and Director of Research, Gordon K. Moe Acholar, Masonic Medical Research Laboratory, Utica, EE.UU.

Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/dat046/06103001a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/06103001a.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/dat046/06103001.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/06103001.htm)

### Abstract

*Drug-induced QT prolongation is sometimes associated with life-threatening torsade de pointes (TdP) arrhythmias that develop as a consequence of the amplification of electrical heterogeneities intrinsic to the ventricular myocardium. These heterogeneities exist because of differences in the time course of repolarization of the three predominant cell types that comprise the ventricular myocardium, giving rise to transmural voltage gradients and a dispersion of repolarization responsible for the inscription of the T wave in the electrocardiogram (ECG). Drugs and conditions that reduce net repolarizing current produce a preferential prolongation of the M cell action potential and thus amplify the intrinsic spatial dispersion of repolarization, creating the substrate for the development of reentry. The result is a prolongation of the QT interval, abnormal T waves and the development of polymorphic reentrant ventricular tachycardia displaying characteristics of TdP. These conditions also predispose M cells and Purkinje fibers to develop early afterdepolarization (EAD)-induced extrasystoles, which are thought to trigger the episodes of TdP. A reduction of net repolarizing current thus provides both the substrate and trigger for the initiation of the reentrant arrhythmia believed to underlie TdP. Agents that prolong the QT interval but do not increase transmural dispersion of repolarization, including sodium pentobarbital, amiodarone and ranolazine, generally do not induce TdP. The available data suggest that the principal problem with both acquired and congenital long QT syndromes is not long QT intervals, but rather the dispersion of repolarization that often accompanies prolongation of the QT interval.*

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/des/des046/06103001i.htm](http://www.siicsalud.com/des/des046/06103001i.htm)

Los agentes farmacológicos pueden contribuir a la arritmogénesis cardíaca a través de la alteración de la conducción, repolarización o automatismo, y mediante la inducción de actividad que se desencadena en forma de posdespolarizaciones tempranas o tardías.<sup>1-16</sup>

### Papel de la heterogeneidad eléctrica en los síndromes del QT prolongado (SQTL) adquiridos

La prolongación del intervalo QT en el ECG se presenta cuando el potencial de acción de una significativa proporción de

### Resumen

La prolongación del intervalo QT en ocasiones se asocia con *torsade de pointes* (TdP), arritmias que ponen en riesgo la vida, que se desarrollan como consecuencia de la amplificación de heterogeneidades eléctricas propias del miocardio ventricular. Estas existen debido a las diferencias en el tiempo de repolarización de los tres tipos celulares predominantes que conforman el miocardio ventricular, los que dan origen a gradientes de voltaje transmural y a una dispersión de la repolarización responsable del registro de la onda T en el electrocardiograma (ECG). Las drogas y los trastornos que reducen la corriente de repolarización neta producen una prolongación preferencial del potencial de acción de la célula M y de esta forma amplifican la dispersión espacial intrínseca de la repolarización, lo que crea el sustrato para la reentrada. El resultado es la prolongación del intervalo QT, ondas T anormales y la aparición de taquicardia ventricular polimórfica por reentrada que muestra características de TdP. Estos trastornos también predisponen a extrasístoles inducidas por posdespolarizaciones tempranas de las células M y las fibras de Purkinje, las cuales se cree desencadenan los episodios de TdP. Una reducción de la corriente de repolarización neta, de esta manera, aporta el sustrato y el mecanismo desencadenante para el inicio de la arritmia por reentrada que se cree yace en la TdP. Los agentes que prolongan el intervalo QT pero que no incrementan la dispersión transmural de la repolarización, como pentobarbital sódico, amiodarona y ranolazina, por lo general no inducen TdP. Los datos disponibles sugieren que el problema principal tanto en los síndromes congénitos y adquiridos de QT prolongado no es el alargamiento del intervalo QT, sino la dispersión de la repolarización que habitualmente acompaña su prolongación.

células del miocardio ventricular está prolongado, como resultado de la reducción en una o más corrientes de repolarización y/o por el aumento de las corrientes de entrada. El efecto de una droga sobre la duración del potencial de acción (DPA) está determinado por el equilibrio entre su acción para alterar las corrientes de entrada y de salida. La inhibición de los canales rectificadores de potasio de activación rápida ( $I_{Kr}$ ) es la causa más frecuente de prolongación del QT causada por drogas. Muchas drogas que bloquean estos canales, como quinidina, amiodarona, azimilida, también bloquean los canales de potasio de activación lenta ( $I_{Ks}$ ). Algunas drogas y toxinas, como DPI 201-106, antopleurina-A y ATX-II<sup>18-20</sup> prolongan el QT a través del aumento de los  $I_{Na}$  tardíos.

El bloqueo  $I_{Kr}$  y la prolongación del QT se asociaron con arritmias cardíacas peligrosas para la vida de los pacientes como la *torsade de pointes* (TdP).<sup>21-25</sup> A nivel mundial, durante la última década se retiraron del mercado nueve drogas debido a este problema: terodilina, terfenadina, astemizol, grepafloxicina, droperidol, sertindol, levometadil, lidoflazina y cisapride.<sup>26</sup> Se

Recepción: 17/1/2005 - Aprobación: 17/11/2005

Participó en la investigación: Serge Sicouri, Masonic Medical Research Laboratory, Utica, EE.UU.

Enviar correspondencia a: Masonic Medical Research Laboratory, 2150 Bleecker Street, Utica, NY 13501, EE.UU.

Patrocinio: El trabajo fue subsidiado por los *National Institutes of Health* (HL 47678), *American Heart Association, Northeast Affiliate*, y the *Masons of New York State and Florida*.

sospecha que otro fármaco retirado recientemente de la venta en los EE.UU., llamado mibefradil, presenta este problema, pero no ha sido probado.

Las drogas antiarrítmicas de clase III capaces de prolongar la repolarización cardíaca mediante el bloqueo de los canales de potasio fueron las primeras vinculadas con este síndrome arritmogénico.<sup>27</sup> Se estima que la incidencia de TdP en pacientes tratados con quinidina varía entre el 2.0% y el 8.8%.<sup>27-29</sup> El sotalol-DL se asocia con una incidencia de entre el 1.8% y el 4.8%,<sup>30-32</sup> valores similares a los descritos con nuevos agentes de clase III como dofetilida<sup>33</sup> e ibutilida.<sup>34</sup> Se vio que un número y variedad crecientes de fármacos no cardiovasculares, cuya mayoría actúa a través de la inhibición del  $I_{Kr}$ , agravan o precipitan la TdP.<sup>22,35</sup> En el mercado se encuentran más de 50 drogas disponibles con acción sobre el aparato cardiovascular o agentes en investigación y 20 fármacos cardiovasculares no antiarrítmicos.

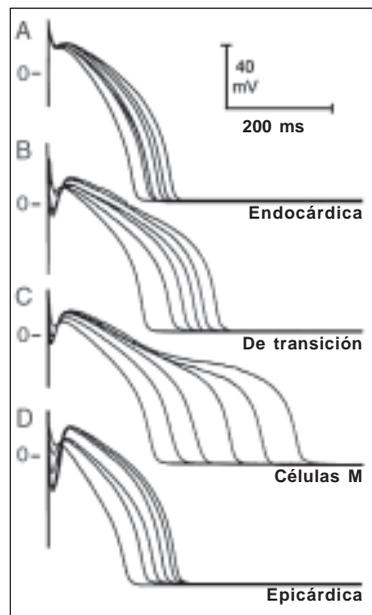
Se piensa que el sustrato principal para el desarrollo de TdP aparece como consecuencia de un aumento en la dispersión de la repolarización secundaria a la amplificación de las heterogeneidades eléctricas propias del miocardio ventricular.<sup>23,36-43</sup> Los estudios realizados en los últimos 15 años destacaron diferencias regionales en las propiedades eléctricas del endocardio, epicardio y células M, así como diferencias en la respuesta de diferentes tipos celulares a agentes farmacológicos y condiciones fisiopatológicas (para revisiones del tema véanse referencias 38 y 40). El sello de la célula M es la capacidad de su potencial de acción para prolongarse más que el de las células epicárdicas y endocárdicas como respuesta a una disminución en la frecuencia y/o por exposición a drogas con efectos prolongadores sobre el intervalo QT.<sup>44</sup> La base iónica para la prolongación de la DPA de las células M incluye un menor  $I_{Ks}$  y un mayor  $I_{Na}$  tardíos<sup>45,46</sup> y de la corriente de intercambio sodio-calcio ( $I_{Na-Ca}$ ) en comparación con las células epicárdicas y endocárdicas. Otras corrientes, como la  $I_{Kr}$  y la corriente rectificadora de flujo hacia el interior de la célula ( $I_{K1}$ ) son similares en los tres tipos celulares del corazón canino.<sup>46</sup> El resultado neto es un descenso en la corriente de repolarización durante las fases 2 y 3 del potencial de acción de las células M. Estas diferencias iónicas también sensibilizan estas células para diversos agentes farmacológicos.<sup>48</sup>

### Registro de la onda T

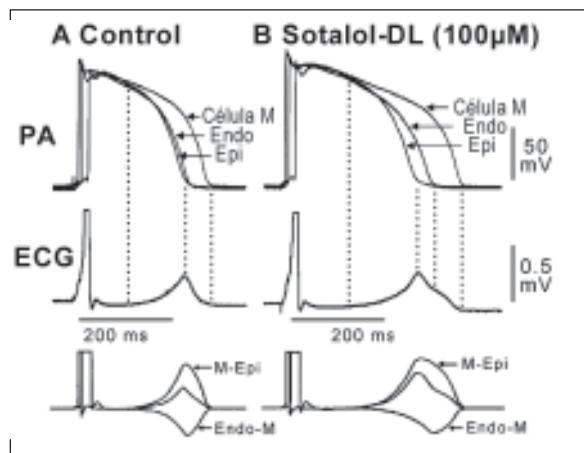
La figura 1 muestra los potenciales de acción registrados en miocitos aislados de diferentes regiones de la pared ventricular izquierda y estimulados con una amplia variedad de duraciones (longitudes) básicas del ciclo. A tasas bajas de estimulación, las diferencias transmursales en el tiempo de repolarización exceden los 200 ms. ¿Qué tipo de diferencias podemos esperar cuando estas células se hallan en la pared intacta del ventrículo interactuando por vía eléctrica con las demás? ¿De qué manera contribuyen esas distinciones en el tiempo de repolarización para el registro de la onda T? Para poder responder estas cuestiones, se desarrolló la preparación en cuña perfundida por arterias.<sup>49</sup> En el ejemplo ilustrado en la figura 2, la dispersión transmural de la repolarización en la preparación en cuña del ventrículo izquierdo es de 57 ms en condiciones de control. Las diferencias intrínsecas en el tiempo de repolarización están de esta manera reducidas desde más de 200 ms a 57 ms como resultado de la interacción electrofónica entre los diferentes tipos celulares. En presencia de sotalol-DL, el potencial de acción de la célula M se prolonga más que el del epicardio y el del endocardio, lo que provoca un incremento de la dispersión transmural de la repolarización a 94 ms.

### Modelos experimentales de SQTL

Las diferencias en el tiempo de la repolarización de los tres tipos de células miocárdicas ventriculares generan gradientes de voltaje que no sólo se registran en la onda T del ECG, sino que además tienen el potencial de crear una ventana vulnerable para la aparición de arritmias por reentrada. Esta base aparece cuando las heterogeneidades intrínsecas del miocardio ventricular están amplificadas. La prolongación preferencial del potencial de acción de la célula M es un mecanismo por el cual la dispersión transmural de la repolarización puede ser amplificada para conseguir un sustrato arritmogénico en condiciones de prolongación del QT. Los estudios que emplearon



**Figura 1.** Actividad transmembrana registrada de células aisladas de regiones del epicardio (Epi), células M y del endocardio (Endo) del ventrículo canino izquierdo con ciclos básicos de duración de 300 a 5 000 ms (condiciones en estado de equilibrio). Las células M y las transicionales fueron disociadas por vía enzimática de la región miocárdica media. La prolongación inducida por la desaceleración de la duración del potencial de acción en las células M es mucho mayor que en las células endocárdicas y epicárdicas. La morfología de la punta y de la cúpula están más acentuadas en la célula epicárdica. Con frecuencias más bajas, la dispersión transmural de la duración del potencial de acción excede los 200 ms.



**Figura 2.** Los gradientes de voltaje a cada lado de la región M son responsables de la inscripción electrocardiográfica de la onda T. *Arriba:* potenciales de acción registrados en simultáneo de sitios endocárdicos, epicárdicos y de la región M de una preparación en cuña de ventrículo izquierdo canino perfundida con arterias. *Medio:* ECG registrado en la cuña. *Abajo:* las diferencias computadas de voltaje entre los potenciales de acción de la región M y del epicardio ( $\Delta V_{M-Epi}$ ) y entre la región M y las respuestas del endocardio ( $\Delta V_{Endo-M}$ ). Si estos trazados son representativos de los gradientes de voltaje opuestos en cada lado de la región M, responsables del registro de la onda T, entonces la suma global de los dos trazados debería dar como resultado una nueva (trazado medio en el agrupamiento inferior) que se asemeja al ECG, lo que sí hace. Los gradientes de voltaje están ponderados de manera que representen las diferencias en la resistencia tisular entre la región M y las regiones M, Epi y Endo, lo que arroja de esta manera las corrientes opuestas que fluyen de cada lado de la región M. A: bajo condiciones controladas la onda T comienza cuando la meseta del potencial de acción epicárdico se separa de aquel de la célula M. A medida que el epicardio se repolariza, el gradiente de voltaje entre el epicardio y la región M continúa creciendo, lo que origina la porción ascendente de la onda T. El gradiente de voltaje entre la región M y el epicardio ( $\Delta V_{M-Epi}$ ) alcanza un pico cuando el epicardio está completamente repolarizado —esto marca el pico de la onda T. Del otro lado de la pared ventricular, la meseta endocárdica se desvía de aquel de la célula M, lo que genera un gradiente de voltaje opuesto ( $\Delta V_{Endo-M}$ ) y la corriente correspondiente que limita la amplitud de la onda T y que contribuye a la porción descendente inicial de dicha onda. El gradiente de voltaje entre el endocardio y la región M alcanza un pico cuando el endocardio está completamente repolarizado. El gradiente continúa disminuyendo a medida que la célula M se repolariza. Todos los gradientes desaparecen cuando las células M más largas están repolarizadas por completo. B: el sotalol-DL (100  $\mu$ M) prolonga el potencial de acción de la célula M más que los de las células epicárdicas y endocárdicas, lo que ensancha la onda T y prolonga el intervalo QT. La mayor separación entre los tiempos de la repolarización endocárdica y epicárdica da lugar a una hendidura en la porción descendente de la onda T. Una vez más, la onda comienza cuando la meseta del potencial de acción epicárdico se separa de aquel de la célula M. Las mismas relaciones descritas en el panel A se observan durante el resto de la onda T. El incremento en la dispersión de la repolarización inducido por el sotalol-DL a lo largo de la pared está acompañado por un aumento correspondiente en el intervalo Tp-Tf en el seudo-ECG. Modificado de la referencia 50, con autorización.

**Tabla 1.** Drogas que bloquean  $I_{Kr}$  y/o  $I_{Ks}$ , prolongan el intervalo QT o inducen *torsade de pointes* (TdP) y su capacidad para inducir posdespolarizaciones tempranas (PDT) e incremento en la dispersión de la repolarización ventricular.\*

Droga <sup>a</sup>	Bloquea $I_{Kr}/I_{Ks}$	Prolonga intervalo QT <sub>c</sub>	TdP informada	Induce PDT	Incrementa la dispersión de la repolarización <sup>b</sup>	Referencias
<b>Antiarrítmicos</b>						
Almokalant	+	+	+	+	+	(98-100) (101-103)
Amiodarona	+	+	+	-	+/-	(74;77;104-109)
Azimilida	+	+	+	+	+	(110-114)
Dofetilida	+	+	+	+	+	(77;79;113;115-118)
Ibutilida	+	+	+	+	+	(36;77;117;119-121)
Quinidina	+	+	+	+	+	(30;41;77;79;116;122-125)
Sotalol	+	+	+	+	+	(33;40;112;117;126-131)
<b>Antihistamínicos</b>						
Astemizol	+	+	+	+	+	(132-137)
Terfenadina	+	+	+	+	+	(79;132-134;138-141)
<b>Antibióticos</b>						
Eritromicina	+	+	+	+	+	(142-148)
<b>Antagonistas de los canales cálcicos</b>						
Diltiazem	+	+/-	-	-	-	(149-152)
Verapamilo	+	+/-	-	-	-	(77;149;153-157)
Mibefradil	+	+	+	+	-	(158-160)
Bepiridil	+	+	+	+	+	(153;161-165)
<b>Drogas psicoterapéuticas</b>						
Sertindol	+	+	+	-	-	(128;166-168) (169)
Droperidol	+	+	+	+	?	(170-174)
<b>Varias</b>						
Cisapride	+	+	+	+	+	(175-180)
Pentobarbital sódico	+	+	-	-	-	(71;72)
Ketanserina	+	+	+	+	+	(181-183)
Ranolazina	+	+	-	-	-	(76;184)

\* Incluye drogas que se conoce inhiben  $I_{Kr}$  e  $I_{Ks}$ , prolongan el QT o inducen TdP, para las cuales se hallan datos disponibles en relación con sus acciones para provocar EAD o incrementar la dispersión de la repolarización ventricular.

"+" = respuesta a la droga; "-" = falta de respuesta a la droga mencionada; "+/-" = respuesta observada en algunos estudios pero no en otros; "?" = no se hallaron datos.

<sup>a</sup> Basada en una revisión de la bibliografía de las drogas que prolongan el QT con informe sobre la inhibición de  $I_{Kr}$  y/o  $I_{Ks}$ . Los datos provienen de seres humanos, modelos no clínicos, o de ambos. Los modelos no clínicos incluyen animales anestesiados, corazones aislados, preparaciones multicelulares y unicelulares de células cardíacas.

<sup>b</sup> Dispersión de la repolarización, incluye tanto la dispersión del QT (es decir, variabilidad entre las derivaciones del intervalo QT en seres humanos) y/o dispersión transmural e interventricular de la repolarización (es decir, diferencias en la duración del potencial de acción en modelos no clínicos).

Modificado de Belardinelli, 2003 7900 /id, con autorización.

las preparaciones en cuña con perfusión arterial aportaron ideas sobre los mecanismos subyacentes de los SQTl congénitos y adquiridos. En el modelo en cuña se manifiestan en el ECG cambios similares a los que se observan clínicamente en condiciones de QT prolongado (figura 3)<sup>49-52</sup> y producen diversas arritmias, entre ellas, TdP.

La TdP se presenta con mayor frecuencia en pacientes que reciben un bloqueante  $I_{Kr}$ , en especial ante la presencia de hipopotasemia y frecuencia cardíaca baja o pausas prolongadas, condiciones semejantes a aquellas en las cuales los bloqueantes  $I_{Kr}$  inducen posdespolarizaciones tempranas (PDT) y actividad desencadenada en fibras de Purkinje aisladas y en células M. Se cree que una extrasístole inducida por PDT es responsable del latido prematuro que inicia la TdP, pero se piensa que el mantenimiento de la arritmia es generalmente debido a un movimiento de reentrada circular (véanse referencias 23, 53). En el modelo en cuña, la TdP puede ocurrir espontáneamente o inducirse mediante estimulación eléctrica programada.

Los datos disponibles apuntan a la siguiente hipótesis como la base de la mayoría de las TdP relacionadas con SQTl (figura 4). La hipótesis supone la presencia de heterogeneidad eléctrica en condiciones iniciales. Esta heterogeneidad intrínseca es amplificada por agentes que reducen la corriente neta de repolarización a través de la reducción en  $I_{Kr}$  o  $I_{Ks}$  o del aumento de los  $I_{Ca}$  tardíos o  $I_{Na}$  tardíos. Las condiciones que llevan a una reducción en  $I_{Kr}$  o a un aumento de  $I_{Na}$  tardíos producen una prolongación preferencial del potencial de acción de la célula M. Como consecuencia, el intervalo QT se prolonga y se acompaña por un incremento notable en la dispersión transmural de la repolarización, lo que crea una ventana vulnerable para el desarrollo de reentrada. La reducción en la corriente neta de repolarización también predis-

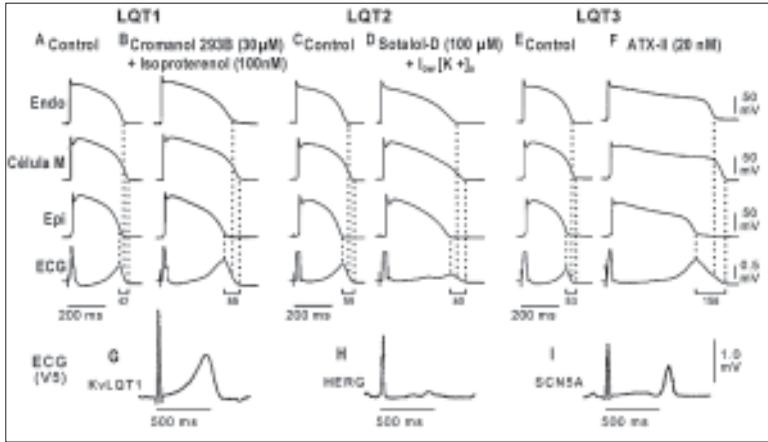
pone a la aparición de actividad desencadenada e inducida por PDT en las células M y de Purkinje, lo que aporta la extrasístole que desencadena la TdP cuando cae dentro del período vulnerable. Los agonistas betaadrenérgicos amplifican adicionalmente la heterogeneidad transmural (en forma silenciosa) en el caso del bloqueo  $I_{Kr}$ , pero la reducen en casos de promotores de  $I_{Na}$ .<sup>54-55</sup>

### Inhibidores de canales multiiónicos

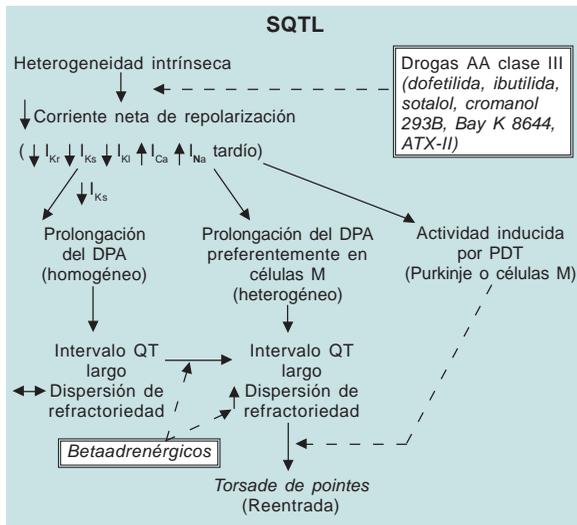
Las drogas que afectan dos o más canales iónicos, como la quinidina,<sup>40,56</sup> cisapride, pentobarbital,<sup>71,72</sup> amiodarona,<sup>73,74</sup> ranolazina<sup>75,76</sup> y azimilida producen una respuesta más compleja. Esta inhibición múltiple de canales generalmente conlleva una mayor prolongación de la DPA en células epicárdicas y endocárdicas que en las células M, lo que provoca una reducción significativa en la dispersión transmural de la repolarización. Estos resultados destacan el hecho de que el bloqueo de  $I_{Kr}$  no predice por sí mismo el potencial arritmogénico de los agentes farmacológicos.

Esta conclusión está avalada por un estudio reciente que comparó la potencia de bloqueo de  $I_{Kr}$  de una amplia variedad de drogas con riesgo clínico de TdP.<sup>77</sup> Los resultados indican que no todos los fármacos que causan TdP son bloqueantes  $I_{Kr}$  potentes, y que el bloqueo de éstos no está necesariamente asociado con TdP, lo que sugiere que otras propiedades de las drogas contribuyen a su predisposición para provocar TdP. Los agentes antiarrítmicos que prolongan el QT sin inducir TdP tienen en común la capacidad de inhibir  $I_{Ks}$ ,  $I_{Kr}$ ,  $I_{Na}$  (y/o  $I_{Ca}$ ) y así, prolongar la refractariedad sin incrementar la dispersión transmural de la repolarización. De hecho, en algunos casos dicha dispersión puede estar reducida.

Estas observaciones soportan la hipótesis de que el problema principal con el síndrome de QT prolongado no es el intervalo QT largo, sino la dispersión de la repolarización que habitual-



**Figura 3.** Potenciales de acción transmembrana y ECG transmural en los modelos de SQT1 (LQT1) (A y B), SQT2 (LQT2) (C y D), SQT3 (LQT3) (E y F) [preparaciones en cuña del ventrículo izquierdo canino con perfusión arterial], y la derivación V5 del ECG de pacientes con SQT1 (defecto *KvLQT1*) (G), SQT2 (defecto *HERG*) (H) y SQT3 (defecto *SCN5A*) (I). Se empleó isoproterenol más cromanol 293B (un bloqueante I<sub>Kr</sub>), sotalol-D más [K<sup>+</sup>], bajas, y ATX-II, un agente que entelence la inactivación de los I<sub>Na</sub> tardíos para imitar los SQT1, SQT2 y SQT3, respectivamente. Los paneles A-F muestran los potenciales de acción registrados simultáneamente de sitios endocárdicos (Endo), M y epicárdicos (Epi) junto con un ECG transmural. Ciclo básico de duración = 2 000 ms. En todos los casos, el pico de la onda T en el ECG coincide con la repolarización del potencial de acción epicárdico, mientras que el final de la onda coincide con la repolarización del potencial de acción de la célula M. La repolarización de la célula endocárdica es intermedia entre la célula M y la del epicardio. La dispersión transmural de la repolarización a lo largo de la pared ventricular, definida como la diferencia en el tiempo de repolarización entre las células M y las epicárdicas, está marcada debajo de los trazados electrocardiográficos. **B:** El isoproterenol (100 nM) en presencia de cromanol 293B (30 nM) produjo una prolongación preferencial del DPA de la célula M, lo que provocó una acentuación de la dispersión transmural de la repolarización y ondas T de base amplia, como se puede observar habitualmente en pacientes con SQT1 (G). **D:** Sotalol-D (100 μM) en presencia de concentraciones bajas de potasio (2 mM) da origen a ondas T de baja amplitud con una apariencia hendida o bifurcada debido a un entelencimiento muy significativo de la repolarización, al igual que lo observado en pacientes con SQT2 (H). **F:** ATX-II (20 nM) prolonga marcadamente el intervalo QT, ensancha la onda T y causa un ascenso brusco en la dispersión de la repolarización. ATX-II también produce un marcado retraso en el comienzo de la onda T debido a los efectos relativamente prolongados de la DPA del epicardio y endocardio, congruentes con el patrón de ondas T de aparición tardía observados en los pacientes con SQT3 (I). Modificado de las referencias 62 y 65, con autorización.



**Figura 4.** Mecanismos iónicos y celulares propuestos para el síndrome del QT prolongado.

mente acompaña la prolongación del intervalo. Las drogas que bloquean los I<sub>Kr</sub>/I<sub>Ks</sub> y que prolongan el QT, pero que no incrementan la dispersión espacial de la repolarización o que incitan la aparición de PDT, no inducen TdP en modelos clínicos ni experimentales (tabla 1).

**Marcadores electrocardiográficos alternativos del potencial para provocar TdP**

Los estudios que involucraron las preparaciones en cuña con perfusión arterial sugieren que el intervalo entre el pico y el final de la onda T (Tp-Tf) puede aportar un índice razonable de la dispersión transmural de la repolarización.<sup>41,50</sup>

La aplicación clínica de estos conceptos requiere su convalidación completa. Un paso importante hacia la convalidación del intervalo Tp-Tf como índice de dispersión transmural fue aportado en un informe de Lubinski y col.,<sup>85</sup> el cual mostró un aumento de este intervalo en pacientes con SQT congénito. Investigaciones recientes sugieren que el intervalo Tp-Tf puede ser un índice de utilidad de la dispersión transmural y, en consecuencia, de valor pronóstico para el riesgo arritmico en diversas condiciones.<sup>86-88</sup> Yamaguchi y col.<sup>89</sup> aportaron datos directos a favor del intervalo Tp-Tf como índice de valor para la predicción de TdP en pacientes con SQT. Estos autores concluyeron que el Tp-Tf tiene mayor valor que el QTc y que la dispersión del QT como predictor de TdP en pacientes con SQT adquirido. Se requieren estudios adicionales para analizar el valor de estos índices no invasivos de heterogeneidad eléctrica y su valor pronóstico en cuanto a la asignación del riesgo arritmogénico.

La dispersión transmural de la repolarización no debería confundirse con la dispersión del QT de repolarización, otro factor de riesgo propuesto, el cual es aún algo controvertido.

**Influencia de la genética en el SQT inducido por drogas**

Se sabe que la manifestación clínica de las patologías de los canales inducidas por drogas está modulada por factores genéticos. Los datos disponibles sugieren que hasta el 10% de los individuos que presentan TdP luego de la exposición a drogas que prolongan el QT tienen mutaciones asociadas con el SQT y pueden considerarse como una forma subclínica del síndrome congénito.<sup>24,91-93</sup>

Las variaciones genéticas pueden también modular las patologías de los canales inducidas por drogas al influir en el metabolismo de los fármacos. En el caso de los bloqueantes I<sub>Kr</sub> relativamente puros, existe una relación clara entre los niveles plasmáticos de las drogas y la incidencia de TdP. Las variantes genéticas que codifican las enzimas responsables del metabolismo de los fármacos podrían alterar la farmacocinética y provocar fluctuaciones amplias en sus niveles plasmáticos, ejerciendo de esta manera una influencia proarrítmica significativa.<sup>96,97</sup> Por ejemplo, en el caso del citocromo CYP2D6, el cual está involucrado en el metabolismo de algunas drogas que prolongan el QT (terolindina, tiordazina), se informaron polimorfismos múltiples que reducen o eliminan su función; del 5% al 10% de los individuos blancos y afroamericanos carecen de un citocromo CYP2D6 funcional. Numerosas proteínas, entre ellas las moléculas transportadoras de drogas y otras enzimas que las metabolizan, están involucradas en la absorción, distribución y eliminación de los agentes farmacológicos, y las variantes genéticas de cada una de éstas tienen capacidad para modular las concentraciones y los efectos de las drogas. Se identificaron múltiples sustratos e inhibidores de las enzimas del citocromo P450. Se puede encontrar una base de datos amplia en <http://medicine.iupui.edu/flockhart/>.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".



# Efectos a corto plazo del valsartán sobre el flujo sanguíneo portal en pacientes con cirrosis

## Short term effects of valsartan on portal blood flow in cirrhotic patients

Faculty at Department of Internal Medicine, Firat University, Firat Medical Center, Department of Internal Medicine, Elazig, Turquía



**Mehmet Yalniz**, Columnista Experto de SIIC  
Asistant of Professor, Faculty at Department of Internal Medicine,  
Firat University, Firat Medical Center, Department of Internal  
Medicine, Elazig, Turquía

Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/dat046/06103000a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/06103000a.htm)

### Abstract

**Background:** Lowering the elevated pressure is essential for the treatment and prevention of acute or recurrent variceal hemorrhages in patients with portal hypertension. Although several pharmacological agents have been used with this purpose, there is no ideal drug yet. In this study, short-term effects of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, upon portal blood flow in cirrhotic patients were evaluated. **Methods:** 36 cirrhotic patients were treated with 80 mg/day valsartan for one week. Effects upon hemodynamic parameters were evaluated by colored Doppler ultrasonography 24 hours prior and then, 4 and 8 days after administration of the drug. Following parameters were evaluated: peak systolic flow velocity, diastolic flow velocity, peak systolic flow velocity/diastolic flow velocity ratio, resistive index and pulsatility index in hepatic, superior mesenteric and right and left renal arteries, and diameter (PVD), mean flow velocity (PVMFV) and flow volume (PVFV) in portal vein. **Results:** Hemodynamic parameters evaluated in the hepatic, superior mesenteric and right and left renal arteries did not show any significant changes with administration of valsartan. However, a significant decrease in PVD, PVMFV and PVFV was found ( $p < 0.05$  for each). The decrease in PVFV was 11.7% in day 4 and 24.4% in day 8. In two patients, symptomatic hypotensive attack occurred. In addition, serum potassium levels were increased significantly ( $p < 0.05$ ). Nevertheless, none of these side effects led to the withdrawal of the drug. **Conclusion:** Short-term valsartan treatment significantly decreases the portal blood flow in cirrhotic patients without causing serious side effects. However, long-term effects of angiotensin II receptor antagonists are controversial and studies elucidating this are warranted.

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/des/des046/06103000i.htm](http://www.siicsalud.com/des/des046/06103000i.htm)

### Introducción

La hemorragia masiva gastrointestinal alta debida a la ruptura de várices esofágicas es una de las causas más importantes de muerte en pacientes con cirrosis<sup>1</sup> y la complicación principal de la hipertensión portal (HP). La HP es un síndrome frecuente caracterizado por el aumento crónico de la presión portal<sup>1,2</sup> y su tratamiento farmacológico se basa en la presunción de que la disminución sostenida en la presión portal reduce la incidencia de complicaciones hipertensivas.<sup>1-4</sup> Por ende, para el tratamiento y prevención de las hemorragias varicosas agudas y recurrentes es de capital importancia la disminución de la HP.<sup>1-4</sup> Los agentes betabloqueantes no selectivos probaron ser efectivos en la reducción de la presión portal al disminuir el flujo

### Resumen

**Antecedentes:** La disminución de la hipertensión portal es esencial para el tratamiento y prevención de la hemorragia aguda o recurrente secundaria a várices esofágicas. Si bien se utilizaron diversos agentes farmacológicos para alcanzar este objetivo, todavía no existe una droga ideal. En este estudio se evaluaron los efectos a corto plazo del valsartán, un antagonista del receptor de angiotensina II, sobre el flujo sanguíneo portal en pacientes con cirrosis. **Métodos:** Treinta y seis pacientes con cirrosis se trataron con 80 mg/día de valsartán durante una semana. Se evaluaron los efectos sobre los parámetros hemodinámicos mediante ecografía Doppler color, 24 horas antes y 4 y 8 días después de la administración de la droga. Los parámetros hemodinámicos analizados fueron los siguientes: velocidad de flujo sistólico pico, velocidad de flujo diastólico, índice velocidad de flujo sistólico pico/velocidad de flujo diastólico, índice de resistencia e índice de pulsatilidad en las arterias hepática, mesentérica superior y renales derecha e izquierda, y el diámetro (PVD), velocidad de flujo medio (PVMFV) y volumen de flujo (PVFV) en la vena porta. **Resultados:** Los parámetros hemodinámicos evaluados en las arterias hepática, mesentérica superior y renales derecha e izquierda no mostraron cambios significativos con la administración de valsartán. Sin embargo, se encontró una disminución significativa en el PVD, la PVMFV y el PVFV ( $p < 0.05$  para cada uno). La reducción en la PVFV fue del 11.7% al cuarto día y del 24.4% al octavo día. En dos pacientes se produjo hipotensión sintomática. Además, aumentaron significativamente los niveles séricos de potasio ( $p < 0.05$ ). No obstante, ninguno de estos efectos adversos llevó a la suspensión de la droga. **Conclusión:** El tratamiento a corto plazo con valsartán disminuyó significativamente el flujo sanguíneo portal en los pacientes con cirrosis, sin reacciones adversas graves. Sin embargo, los efectos a largo plazo de los antagonistas del receptor de angiotensina II son controvertidos y se requieren más estudios para dilucidarlos.

sanguíneo esplácnico<sup>5</sup> y son utilizados en la prevención primaria y secundaria de la hemorragia secundaria a várices esofágicas.<sup>6,7</sup> Sin embargo, la disminución media en la presión portal en respuesta al propranolol es de sólo un 15%<sup>8</sup> y un tercio de los pacientes con cirrosis no responden a pesar de un bloqueo adecuado.<sup>9</sup> Los marcados avances en la dilucidación de la fisiopatología de la HP llevaron a la utilización de tratamientos farmacológicos alternativos, lo cual produjo un cambio sustancial en el enfoque terapéutico de la HP.<sup>3</sup>

La angiotensina II (A-II) está considerada un mediador potencial de la HP intrahepática debido a que sus niveles plasmáticos se encuentran elevados en la cirrosis<sup>10,11</sup> y a que su infusión induce un ascenso en la presión portal.<sup>12</sup> Además, la A-II, al actuar por medio de los receptores AT1, puede provocar HP por el incremento en la resistencia intrahepática, la resistencia portocolateral y el flujo sanguíneo portal.<sup>13-15</sup> Sobre la base de estos hallazgos se realizaron diversos estudios con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y antagonistas del receptor de A-II a fin de reducir la presión portal en

Recepción: 18/4/2005 - Aprobación 19/12/2005

**Participó en la investigación:** Hüssein Ataseven, Firat University, Firat Medical Center, Department of Internal Medicine, Elazig, Turquía.  
**Enviar correspondencia a:** Firat Universitesi, Firat Tip Merkezi, İc hastalıkları ABD 23100 Elazig, Turquía.

pacientes con cirrosis.<sup>16</sup> Recientemente se evaluaron el losartán<sup>17</sup> y el irbesartán,<sup>18</sup> ambos antagonistas del receptor de A-II, en personas con HP, con resultados promisorios. No obstante, los resultados de los ensayos más recientes fueron controvertidos con respecto a los efectos de los antagonistas del receptor de A-II sobre la presión portal.

En este estudio presentamos los cambios hemodinámicos en el flujo sanguíneo portal de los pacientes con cirrosis luego de la administración a corto plazo de valsartán y analizamos los datos actuales relacionados con los antagonistas del receptor de A-II y la HP.

## Materiales y métodos

Treinta y seis pacientes consecutivos con cirrosis, 18 varones y 18 mujeres, con una media de edad de  $50 \pm 14$  (14-70 años) fueron divididos en tres grupos de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh,<sup>19</sup> en cada uno de los cuales se incluyeron 12 individuos. Todos los participantes presentaban cirrosis confirmada por biopsia. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes y el estudio se controló por el comité de ética local.

### Criterios de exclusión

Pacientes con gran cantidad de ascitis (en los cuales no fue posible realizar las mediciones por ecografía Doppler), trombosis venosa portal, presión arterial menor de 80 mm Hg, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de alergia medicamentosa, uso de agentes betabloqueantes, edad avanzada y embarazo. También se excluyeron las personas en tratamiento antihipertensivo y aquellas con hemorragia por várices esofágicas dentro de las 4 semanas previas al ensayo. En pacientes en terapia con diuréticos se requirió que la dosis fuese constante en las 4 semanas anteriores a las mediciones basales; de otro modo también fueron excluidos. La medicación de rutina se continuó durante el estudio sin modificaciones.

Antes y después del tratamiento con valsartán se determinaron el peso corporal, el recuento de glóbulos blancos, los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (ALP), gamma-glutamyl transferasa (GGT), bilirrubina total, proteínas totales, albúmina, potasio, tiempo de protrombina y aclaramiento de creatinina.

### Mediciones hemodinámicas

Los exámenes por ecografía Doppler se realizaron en la unidad de diagnóstico por imágenes mediante un aparato Toshiba Sonolayer SSH-140A con un transductor convexo de 3.75 MHz. El ángulo del Doppler se mantuvo entre 30° y 60°. Los pacientes se examinaron en posición supina o decúbito lateral izquierdo durante la inspiración profunda.

A fin de reducir la variabilidad de los resultados, las mediciones por ecografía Doppler se realizaron siempre por el mismo investigador, quien desconocía los datos de laboratorio de los participantes. Los parámetros de flujo sanguíneo se midieron a las 8 de la mañana, luego de una noche de ayuno. Las mediciones se repitieron tres veces por la misma persona para disminuir los resultados falsos y las medias de los valores se aceptaron como valores verdaderos.

Mediante ecografía Doppler se midió la velocidad de flujo sistólico pico (PSFV), la velocidad de flujo diastólico (DFV), el índice de velocidad de flujo sistólico pico/velocidad de flujo diastólico (PSFV/DFV), el índice de resistencia ( $IR = PSFV - DFV / PSFV$ ) y el índice de pulsatilidad ( $IP = PSFV - DFV / \text{velocidad de flujo medio}$ ) en las arterias hepática, mesentérica superior y renales.

En la vena porta se midieron el diámetro, la velocidad de flujo máximo y el volumen de flujo. El diámetro de la vena porta se midió en la parte interna de lado a lado, en el punto donde se obtuvieron las velocidades de flujo pico.

Tabla 1. Características generales de los pacientes.

	Estadio de Child-Pugh			
	Total	Child A	Child B	Child C
	(n = 36)	(n = 12)	(n = 12)	(n = 12)
	(n) %	(n) %	(n) %	(n) %
Edad media	50 ± 14	52 ± 16	49 ± 14	51 ± 12
Sexo masculino	18 50	7 58	6 50	5 42
Sexo femenino	18 50	5 42	6 50	7 58
Várices esofágicas	31 86.1	9 75	10 83.3	12 100
Antecedentes de hemorragia por várices esofágicas	12 33.3	0 0	4 33	8 75
HVB	24 66.6	6 50	9 75	9 75
HVC	6 16.6	4 33	1 8	1 8
Alcohol	3 8.3	0 0	1 7	2 17
Criptogénico	3 8.3	17	1 8	0 0

Tabla 2. Parámetros bioquímicos a nivel basal y luego del tratamiento con valsartán (al octavo día) (n = 36).

Parámetro	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	p
Hemoglobina (g/dl)	2.91 ± 0.72	2.88 ± 0.72	NS
Leucocitos (células/ l)	4 315.8 ± 1 925.2	4 355.6 ± 2 247.9	NS
Plaquetas (10 <sup>3</sup> células/ l)	96 611.1 ± 60 950.2	101 444.4 ± 68 148.8	NS
Potasio (mmol/l)	4.33 ± 0.63	4.85 ± 0.62	**
Sodio (mmol/l)	138.1 ± 6.3	136.3 ± 6.8	NS
AST (U/l)	96.5 ± 127.8	95.9 ± 101.7	NS
ALT (U/l)	77 ± 115.9	70 ± 71.2	NS
Bilirrubina total (mg/dl)	2.28 ± 1.8	2.42 ± 3.4	NS
ALP (U/l)	213.5 ± 228.7	187.3 ± 113.2	NS
GGT (U/l)	80.9 ± 129.8	75.5 ± 84.1	NS
Proteínas totales (g/dl)	6.7 ± 0.73	6.7 ± 0.88	NS
Albúmina (g/dl)	2.91 ± 0.72	2.88 ± 0.72	NS
Tiempo de protrombina (seg)	15.5 ± 2.6	15.4 ± 2.7	NS
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	57.3 ± 22.7	56.8 ± 25.2	NS
Presión arterial sistólica (mm Hg)	105.5 ± 14	100.8 ± 13.8	NS
Presión arterial diastólica (mm Hg)	66.9 ± 8.6	64.7 ± 10.5	NS

Todos los valores se expresan como media ± DE; NS = no significativo (p > 0.05); \* p < 0.05; \*\* p < 0.001.

Los volúmenes de flujo se determinaron por la siguiente fórmula:

$$\text{volumen de flujo (ml/min)} = \text{área de sección} \times \text{velocidad de flujo medio} \times 60$$

Las áreas de sección se midieron por la fórmula  $\pi r^2$  con la presunción de circularidad de la sección del vaso. La velocidad de flujo de la vena porta (VP) estimada se calculó mediante la utilización de un factor de corrección obtenido del tiempo promedio de la velocidad máxima (Fdmáx).

$$\text{velocidad de flujo medio de la VP} = Fdmáx \times 0.57^{20,21}$$

Las mediciones en la ecografía Doppler se realizaron tres veces: al comienzo (basales), en el medio (4° día) y al final (8° día) del tratamiento. A todos los participantes se les administró una única dosis diaria de 80 mg de valsartán, un antagonista del receptor de A-II, luego de las mediciones basales y después del desayuno, a las 8 de la mañana, todos los días durante una semana. Durante este período de tratamiento de una semana se monitorearon y registraron diariamente la presión arterial y el pulso, las muestras de orina de 24 horas y la aparición de efectos adversos.

Los datos obtenidos al final del estudio se expresaron como media ± desviación estándar (DE). Se utilizó la prueba de la t de Student para datos apareados para el análisis estadístico de la diferencia entre los parámetros; valores basales y del período medio de tratamiento, basales y posteriores al tratamiento y en el período medio y postratamiento. Los resultados de los diferentes grupos se compararon por medio de la prueba de la t de Student para datos independientes. Cualquier diferencia significativa en los parámetros entre los grupos pretratamiento, en el período medio y postratamiento se investigaron por el análisis de varianza no paramétrico (prueba de análisis de dos varianzas de Friedman). El nivel mínimo de significación estadística se consideró en un valor de p < 0.05.

**Tabla 3.** Datos hemodinámicos en las arterias hepática, mesentérica superior y renales derecha e izquierda a nivel basal, en el período medio (cuarto día) y al final del tratamiento con valsartán (octavo día).

Parámetro	Antes del tratamiento	Cuarto día	Después del tratamiento	BT MT	BT AT P	MT AT
<b>Arteria hepática</b>						
PSFV (cm/seg)	66.4 ± 23.3	66.4 ± 20.1	68.3 ± 17.3	NS	NS	NS
DFV (cm/seg)	14.9 ± 5.6	13.9 ± 4.4	13.9 ± 3.9	NS	NS	NS
PSFV/DFV	4.48 ± 1.2	4.8 ± 1.3	4.7 ± 1.4	NS	NS	NS
IR	0.76 ± 0.09	0.78 ± 0.07	0.79 ± 0.07	NS	NS	NS
IP	2.05 ± 0.8	2.06 ± 0.6	2.04 ± 0.5	NS	NS	NS
<b>AMS</b>						
PSFV (cm/seg)	119.9 ± 41.8	120.3 ± 37.7	113.5 ± 37.0	NS	NS	NS
DFV (cm/seg)	18.6 ± 8.5	19.0 ± 6.9	16.8 ± 6.4	NS	NS	NS
PSFV/DFV	6.9 ± 2.2	6.7 ± 2.5	6.9 ± 2.5	NS	NS	NS
IR	0.83 ± 0.06	1.05 ± 1.3	0.83 ± 0.06	NS	NS	NS
IP	2.43 ± 0.62	2.55 ± 0.67	2.51 ± 0.58	NS	NS	NS
<b>Arteria renal derecha</b>						
PSFV (cm/seg)	29.4 ± 7.4	27.3 ± 7.5	30.6 ± 14.2	NS	NS	NS
DFV (cm/seg)	8.9 ± 2.9	8.3 ± 2.0	8.3 ± 4.0	NS	NS	NS
PSFV/DFV	3.4 ± 1.1	3.5 ± 1.1	3.7 ± 1.1	NS	NS	NS
IR	0.68 ± 0.08	0.70 ± 0.09	0.72 ± 0.09	NS	NS	NS
IP	1.52 ± 0.4	1.57 ± 0.4	1.66 ± 0.5	NS	NS	NS
<b>Arteria renal izquierda</b>						
PSFV (cm/seg)	29.0 ± 9.5	27.1 ± 8.0	31 ± 15.9	NS	NS	NS
DFV (cm/seg)	8.7 ± 2.7	8.3 ± 2.4	8.6 ± 3.9	NS	NS	NS
PSFV/DFV	3.45 ± 1	3.29 ± 0.8	3.69 ± 1.3	NS	NS	NS
IR	0.69 ± 0.09	0.69 ± 0.08	0.71 ± 0.07	NS	NS	NS
IP	1.5 ± 0.48	1.5 ± 0.41	1.5 ± 0.38	NS	NS	NS

Todos los valores se expresan como media ± DE; NS = no significativo. BT: antes del tratamiento; MT: período medio de tratamiento (cuarto día); AT: después del tratamiento (octavo día); PSFV: velocidad de flujo sistólico pico; DFV: velocidad de flujo diastólico; IR: índice de resistencia; IP: índice de pulsatilidad; AMS: arteria mesentérica superior.

**Tabla 4.** Datos hemodinámicos en la vena porta a nivel basal, en el período medio (cuarto día) y al final del tratamiento con valsartán (n = 36).

Parámetro	Antes del tratamiento	Cuarto día	Después del tratamiento	BT MT	BT AT P	MT AT
<b>Diámetro (mm)</b>	12.9 ± 2.7	12.6 ± 2.8	12.3 ± 2.5	*	*	NS
<b>MFV (cm/seg)</b>	17.9 ± 3.8	16.6 ± 2.8	15.4 ± 2.9	*	*	*
<b>PVFV (ml/min)</b>	855.2 ± 443.8	755.3 ± 402.3	646.7 ± 268.6	*	*	*

Todos los valores se expresan como media ± DE; NS = no significativo; \*: p < 0.05; BT: antes del tratamiento; MT: período medio del tratamiento (cuarto día); AT: después del tratamiento (octavo día); MFV: velocidad de flujo máximo; PVFV: Volumen de flujo en la vena porta.

**Resultados**

Las características clínicas de los pacientes, de acuerdo con el estadio de Child-Pugh se muestran en la tabla 1. La relación entre los valores basales y postratamiento con respecto a los parámetros bioquímicos se observan en la tabla 2.

Los niveles séricos de potasio postratamiento aumentaron significativamente en comparación con los valores basales en todo el grupo analizado (n = 36; p < 0.001) y en los grupos A, B y C de la clasificación de Child (p < 0.05 para cada uno). Sin embargo, es de destacar que las concentraciones séricas medias de potasio al final del estudio permanecieron por debajo del límite superior normal. Sorprendentemente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores del aclaramiento de creatinina basales y postratamiento (p > 0.05). Además, tampoco fueron estadísticamente diferentes otros parámetros bioquímicos entre los períodos pretratamiento y postratamiento (p > 0.05).

Los parámetros medidos con la ecografía Doppler color en las arterias hepática, mesentérica superior y renales derecha e izquierda en los períodos pretratamiento, en el período medio del tratamiento y postratamiento no mostraron diferencias significativas (n = 36; p > 0.05) con la administración de valsartán. Estos valores, con sus comparaciones, se muestran en la tabla 3. Sin embargo, la terapia con valsartán produjo una disminución significativa en los valores medidos a nivel basal, al cuarto día y al final del tratamiento, correspondientes al diámetro de

la vena porta, la velocidad de flujo máximo y el volumen de flujo (n = 36; p < 0.05). Estos resultados se muestran en la tabla 4.

Se encontró una reducción significativa en el diámetro de la vena porta y la velocidad de flujo máximo en los grupos A, B y C de la clasificación de Child entre las mediciones obtenidas a nivel basal, en el período medio y al final del tratamiento (p < 0.05 para cada grupo). También hubo una disminución significativa en los valores correspondientes al volumen de flujo en la vena porta en los períodos pretratamiento, en el período medio y postratamiento (p < 0.001 en los grupos A y C de Child y p < 0.05 en el grupo B de Child). Estos valores y comparaciones se observan en la tabla 4.

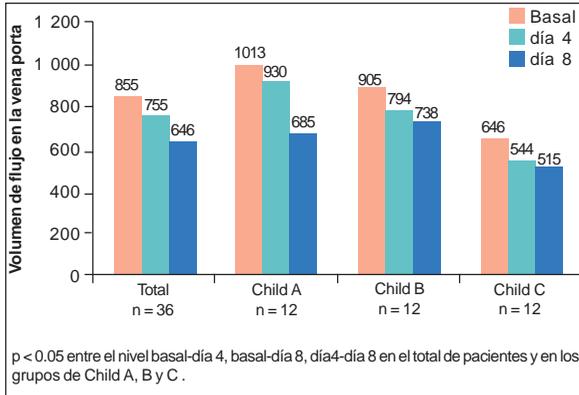
La reducción en los valores de volumen de flujo de la vena porta encontrada en el período postratamiento con respecto al período pretratamiento fue del 24.4%. Cuando la comparación se realizó sobre la base de la clasificación de Child, las disminuciones en los volúmenes de flujo de la vena porta en los pacientes de los grupos A, B y C en el período postratamiento respecto de los valores basales fueron del 32.4%, 18.5% y 20.3%, respectivamente. Los descensos encontrados en el volumen de flujo de la vena porta en todo el grupo (n = 36) y en los grupos A, B y C de la clasificación de Child se muestran en la figura 1.

**Discusión**

Todos los antagonistas del receptor de A-II disminuyen el flujo sanguíneo portal por vasoconstricción arterial esplácnica refleja, la cual a su vez produce disminución en la presión sanguínea dependiente de la dosis.<sup>16,22</sup> También se sostuvo que los antagonistas del receptor de A-II reducen la resistencia intrahepática.<sup>17</sup> Sin embargo, en un estudio experimental se encontró que sólo en el 20% al 30% de los casos de resistencia intrahepática en la cirrosis es apropiado el tratamiento farmacológico.<sup>23</sup> En consecuencia, la presión portal disminuye sólo en parte con los antagonistas de A-II y este descenso se atribuye a la reducción de la resistencia intrahepática.

Todos los antagonistas del receptor de A-II se administraron inicialmente por vía intravenosa con saralasin para disminuir la HP.<sup>24</sup> No obstante, el uso a largo plazo de saralasin fue inapropiado debido a su duración de acción corta y a su mala biodisponibilidad oral.<sup>25</sup> Además, la aparición de hipotensión sistémica pronunciada también obstaculizó estos intentos iniciales. El descubrimiento de antagonistas específicos del receptor de A-II sin actividad agonista intrínseca renovó el interés sobre el papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la HP y los beneficios potenciales de su inhibición.

Recientemente, Schneider y col.<sup>17</sup> informaron una disminución marcada (-46.8; 15.5% en la HP grave, y -44.1; 14.7% en la HP moderada) en el gradiente de presión venosa hepática en pacientes con cirrosis con la administración a corto plazo de losartán. Estos resultados fueron avalados por el estudio de Debernadi-Venon y col.,<sup>18</sup> publicado en la forma de resumen, con la administración a largo plazo (ocho semanas) de irbesartán. En el presente ensayo encontramos disminuciones significativas en la tasa de flujo venoso portal y en el volumen de flujo. Se observó una disminución del 24.4% en el volumen de flujo portal al final de la primera semana del tratamiento con valsartán en todo el grupo de pacientes estudiado (p < 0.05); 16 pacientes (44.4%) de 36 tuvieron una reducción mayor del 20% en el volumen de flujo portal. Estos resultados demostraron que la terapia con valsartán fue tan efectiva como los agentes betabloqueantes utilizados en los estudios de Gaiani y



**Figura 1.** Disminución encontrada en el volumen de flujo de la vena porta en el total de pacientes (n = 36) y en los grupos de Child A, B y C.

col.<sup>26</sup> y de Piscaglia y col.,<sup>17</sup> quienes comunicaron disminuciones del 32.9% y del 23.2%, respectivamente, en el volumen de flujo sanguíneo portal.

Sin embargo, sólo unos pocos ensayos evaluaron el uso de los antagonistas del receptor de A-II en la HP y sus resultados no fueron congruentes. En un informe reciente se encontró que el losartán fue tan efectivo como el propranolol en los pacientes con cirrosis y el número de personas que respondieron al losartán al día 14 de tratamiento fue significativamente más alto que con propranolol.<sup>28</sup> Por el contrario, algunos otros estudios recientes no comunicaron efectos<sup>29</sup> (o éstos fueron sólo moderados<sup>30</sup>) de los antagonistas del receptor de A-II sobre la presión venosa hepática. Es de destacar que la administración a largo plazo (6 semanas<sup>30</sup> y 4 semanas<sup>31</sup>) de losartán no produjo una reducción significativa en el gradiente de presión portal.

Por otra parte surgieron preocupaciones acerca de la seguridad de los antagonistas del receptor de A-II debido a la hipotensión arterial y al deterioro de la función renal. El losartán produjo una leve, aunque estadísticamente significativa disminución en la presión arterial media.<sup>17</sup> Además, en un estudio reciente con irbesartán, se informó que el 21% de los pacientes debieron suspender el tratamiento debido a hipotensión arterial.<sup>28</sup> En el presente ensayo se produjo hipotensión sintomática en sólo dos personas en el primer día de tratamiento, aunque después de un corto período de reposo en cama, los valores de presión arterial retornaron a lo normal y no hubo recurrencias a pesar de la continuidad de la terapia.

Sólo en un estudio con irbesartán se observó una reducción significativa en el aclaramiento de creatinina.<sup>28</sup> Sin embargo, en la mayoría de los ensayos que utilizaron antagonistas del receptor de A-II en pacientes con cirrosis no se informaron efectos perjudiciales sobre la función renal. No se comunicó que el losartán<sup>17</sup> y el irbesartán<sup>18</sup> tuviesen efectos adversos renales. En este estudio tampoco observamos un cambio signifi-

cativo en el aclaramiento de creatinina y en los exámenes Doppler de la arteria renal.

No obstante, encontramos un incremento significativo en los valores séricos de potasio en todo el grupo de estudio y en cada grupo de la clasificación de Child-Pugh (p < 0.05). Los niveles séricos de potasio estuvieron por encima de los valores normales sólo en dos pacientes y, aun así, fueron menores de 6 mmol/l. En un ensayo comparativo con inhibidores de la ECA en personas con hipertensión esencial se comunicó que el valsartán produjo un incremento mayor del 20% en los valores séricos de potasio en el 4.4% de los pacientes.<sup>32</sup> Sin embargo, en otros estudios que utilizaron otros antagonistas del receptor de A-II en pacientes con cirrosis no se encontraron cambios significativos en los niveles séricos de potasio.<sup>17,18</sup> Estos resultados controvertidos pueden deberse a la presencia o ausencia de terapia diurética concomitante.

En conclusión, parece que la administración a corto plazo de los antagonistas del receptor de A-II tiene algunos efectos beneficiosos sobre la presión portal, especialmente en los estadios tempranos (sin ascitis) de la cirrosis. Además, el tratamiento con antagonistas de la A-II generalmente no se asocia con efectos adversos sobre la hemodinamia sistémica o renal en los estadios tempranos de la cirrosis, debido a que el SRAA no tiene un papel importante en el mantenimiento del tono vascular basal en esos estadios.<sup>14</sup> Sin embargo, para que un determinado agente pueda considerarse efectivo sobre la presión portal, el efecto sobre la HP debe ser sostenido y crónico, y los resultados de los estudios que evaluaron el tratamiento a largo plazo indicaron que los antagonistas del receptor de A-II son ineficaces para provocar el descenso de la presión portal.<sup>30,31</sup> Además, en los casos de enfermedad hepática crónica avanzada hay una marcada activación del SRAA para compensar la vasodilatación periférica y mantener la presión arterial. Por ende, los efectos nocivos sobre los parámetros hemodinámicos sistémicos y renales deben equilibrarse con los potenciales efectos de los inhibidores del receptor de la A-II sobre la reducción de la resistencia intrahepática.<sup>16</sup> También puede haber un incremento en los niveles séricos de potasio, especialmente en los pacientes que, además, reciben diuréticos. Es necesaria la realización de estudios a largo plazo con un número suficiente de pacientes con cirrosis para cada grupo de la clasificación de Child-Pugh para dilucidar los aspectos controvertidos.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".



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

## Deseo recibir Salud(i)Ciencia

Autorizo a que se debite de mi tarjeta de crédito el importe de \$96, correspondiente al precio y gastos de envío de 8 ejemplares.

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

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

# Reordenación\* del gen BCL-2 en pacientes con linfoma no Hodgkin

## BCL-2 gene rearrangements in non-Hodgkin lymphoma patients



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC. En Internet: [www.siic.com/doi/10.1004/05831004.htm](http://www.siic.com/doi/10.1004/05831004.htm)

Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex", Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina

María Fernanda Noriega, Columnista Experta de SIIC

Becaria, Departamento de Genética, Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex", Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina

Página de la autora: [www.siic.com/doi/10.1004/05831004a.htm](http://www.siic.com/doi/10.1004/05831004a.htm)

### Abstract

The translocation t(14;18)(q32;q21) is the most frequent abnormality observed in non-Hodgkin's lymphoma. It determines the juxtaposition of BCL-2/IgH genes. In this study, we have evaluated the frequency and distribution of BCL-2 gene rearrangements in 144 Argentinean patients: 98 with follicular lymphoma (FL) and 46 with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (29 de novo and 17 secondary). Nested (N-PCR) and long-distance PCR (LD-PCR) approaches were used. In FL, 53 positive patients (54.1%) were found by N-PCR. By LD-PCR, additional 24 (24.5%) new positive cases were observed, making a total of 77 patients (78.6%) for BCL-2 gene rearrangements. N-PCR approach detected 8 de novo DLBCL positive cases (27.5%) and 9 (52.9%) secondary ones. By LD-PCR, the frequencies increased to 24.1% and 29.4%, respectively, showing total incidences of 51.6% and 82.3%, for each subtype of DLBCL, indicating the presence of different entities. Our N-PCR results in FL showed statistical differences with respect to the data from USA ( $p < 0.0001$ ) and overlapped with the frequencies from Asia and Europe, suggesting that the geographical differences may be related with the distribution of breakpoints that are widely spread between MBR and mcr clusters. In de novo DLBCL, no significant differences with respect to the literature were found.

### Resumen

La t(14;18)(q32;q21) es la anomalía más frecuente en linfomas no Hodgkin y da origen al rearrreglo molecular BCL-2/IgH. En este trabajo evaluamos la frecuencia y distribución de los rearrreglos del gen BCL-2 en 144 pacientes argentinos: 98 con linfoma folicular (LF) y 46 con linfoma B difuso a células grandes (LBDCG) (29 de novo y 17 secundarios). Se utilizó PCR anidada (PCR-N) y de larga distancia (PCR-LD). En LF, 53 pacientes (54.1%) fueron positivos por PCR-N, se encontró un incremento del 24% al emplear la técnica de PCR-LD, que dio un total de 77 pacientes positivos (78.6%). En LBDCG, por PCR-N se detectaron 8 (27.5%) casos positivos para los LBDCG de novo y 9 (52.9%) para los secundarios; con incrementos de 24.1% y 29.4% con PCR-LD, con un total de 51.6% y 82.3%, respectivamente, mostrando un comportamiento diferente para ambas entidades. En LF, la comparación de nuestros resultados por PCR-N con los de otras regiones geográficas mostró diferencias significativas respecto de los datos de EE.UU. ( $p < 0.0001$ ) y superposición con los de Europa y Asia, lo que sugiere que las diferencias geográficas podrían estar relacionadas con la distribución de puntos de ruptura entre MBR y mcr. Los LBDCG de novo no mostraron diferencias con los datos publicados.

Los linfomas no Hodgkin (LNH) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias del sistema linfoide que presentan un amplio espectro de variación desde los puntos de vista clínico, morfológico, inmunofenotípico, citogenético y molecular. Son tumores que resultan de la expansión clonal de células linfáticas B o T transformadas en diferentes puntos de sus vías de diferenciación. Entre las neoplasias a células B maduras los tipos más comunes son los linfomas foliculares (LF) y los B difusos a células grandes (LBDCG), los que juntos constituyen más del 50% de todos los LNH. El LF es una neoplasia indolente caracterizada por la proliferación de células B provenientes del centro folicular del nódulo linfático. Es la forma más común de los LNH del adulto y representa alrededor del 35% al 40% de los casos. El LBDCG es una neoplasia agresiva de células B maduras, clínicamente heterogénea, que representa aproximadamente el 30% al 40% de los LNH.<sup>1</sup> Del 25% al 35% de los LF muestran transformación a LBDCG secundario (LBDCG-S), si-

tuación que se encuentra acompañada de un curso clínico más agresivo, resistencia al tratamiento y corta supervivencia.<sup>2-4</sup>

La translocación t(14;18)(q32;q21) es la anomalía más frecuente; en LNH se la encuentra asociada aproximadamente al 50%-85% de los LF, al 15%-30% de los LBDCG<sup>5-7</sup> y, sólo ocasionalmente, a otros subtipos histológicos.<sup>5</sup> A nivel molecular esta translocación determina la yuxtaposición del protooncogén BCL-2, ubicado a nivel de 18q21.3, con una de las regiones JH de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (Ig), localizada en 14q32.3, resultando en la desregulación y sobreexpresión de dicho oncogén.<sup>6,8,9</sup> El gen BCL-2 consta de tres exones, la región codificadora abarca la zona 3' del segundo exón y la 5' del tercero; la dirección de transcripción es hacia el centrómero. Del 60% al 70% de los puntos de ruptura del gen BCL-2 se encuentran en una región de 150 pb conocida como MBR (mayor breakpoint region) que mapea en la zona 3' no codificadora del tercer exón,<sup>10</sup> en tanto que el 15% al 20% de ellos se producen en un segundo cluster denominado mcr (minor cluster region) que dista aproximadamente 30 kb.<sup>11</sup> Jäger y col.<sup>12</sup> sugieren que la t(14;18) es un proceso bastante más complejo que el que previamente se había descrito, que involucra la recombinación V(D)J a nivel del cromosoma 14 y un mecanismo adicional, aún no bien identificado, que produce las rupturas iniciales en el cromosoma 18. En todos los casos la región codificadora del gen permanece sin alteración y con sus promotores en la vecindad de secuencias estimuladoras de las Ig. El producto codificado por el gen BCL-2 cumple, entre otras funciones, la tarea fisiológica de bloquear la entrada de las células B en apoptosis; de esta manera, la proteína Bcl-2 en expresión permanente confiere al clon neoplásico con la t(14;18) la capacidad de immortalizarse.<sup>13</sup>

En los últimos años se detectaron discrepancias entre los resultados citogenéticos y moleculares de la t(14;18), habien-

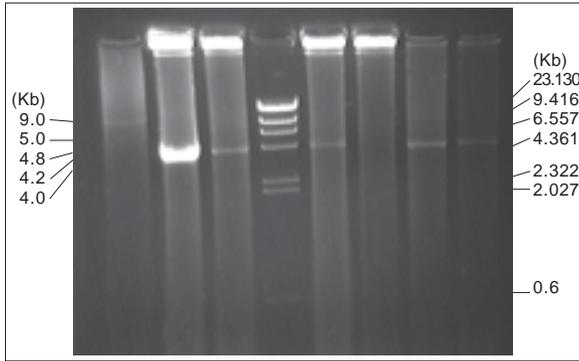
Recepción: 10/2/2005 - Aprobación: 22/10/2005

**Participaron en la investigación:** Carlos Daniel De Brasi, Marina Narvaiz, Irma Rosa Slavutsky, Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex", Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

**Enviar correspondencia a:** María Fernanda Noriega, Departamento de Genética, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Pacheco de Melo 3081 (1425) Buenos Aires, Argentina.

**Patrocinio:** El presente trabajo fue realizado con subsidios otorgados por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), la Agencia Nacional de Promoción Científica y Técnica (ANPCyT), Beca "Ramón Carrillo-Arturo Oñativia", Ministerio de Salud de la Nación y la Fundación "René Barón".

(\*) **Reordenación:** del inglés *rearrangement*: cambio en el orden del material genético en el seno de un locus o de un cromosoma; de "Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina", Fernando Navarro 2ª Edición; Mc Graw-Hill-Interamericana 2005, p. 849.



**Figura 1.** PCR multiplex de larga distancia. Electroforesis en gel de agarosa al 1% teñido con bromuro de etidio que evidencia los rearrreglos moleculares MBR-JH y mcr-JH del gen BCL-2. Calle 4: marcador de peso molecular DNA/lambda Hind III. Calles 1 a 3: pacientes positivos para el rearrreglo MBR-JH. Calles 5, 7 y 8: pacientes positivos para el rearrreglo mcr-JH. Calle 6: control negativo para ambos rearrreglos.

dose determinado que la falla de los métodos moleculares convencionales se encontraba relacionada con la presencia de un porcentaje importante de casos en los cuales los puntos de ruptura de la translocación se ubican por fuera de las secuencias específicas de los primers utilizados hasta ese momento. Esto impide la amplificación por PCR anidada (PCR-N) y hace necesario el empleo de técnicas de PCR de larga distancia (PCR-LD)<sup>14-16</sup> que permiten amplificar largos fragmentos de ADN y detectar translocaciones cuyos puntos de ruptura abarcan una amplia región cromosómica, por lo que es de gran utilidad para el abordaje diagnóstico.

Por otra parte, diferentes trabajos describieron variaciones geográficas en la incidencia y el comportamiento de los LNH<sup>17-24</sup> así como en la frecuencia de la translocación t(14;18) en LF, que parece ser significativamente más baja en los países asiáticos que en los occidentales,<sup>7,25,26</sup> y con muy escasos datos provenientes de América latina.<sup>27,28</sup> Esto determinó nuestro interés en evaluar la frecuencia de la t(14;18) en pacientes argentinos con LF y su progresión a LBDCG-S, así como en LBDCG *de novo*, y comparar estos datos con las series ya publicadas a fin de caracterizar nuestra población dentro de las diferentes regiones geográficas.

**Materiales y métodos**

Se analizaron 144 pacientes con LNH: 98 con diagnóstico de LF y 46 con LBDCG -29 *de novo* y 17 LBDCG-S a LF- admitidos en nuestro instituto entre 1993 y 2004. La distribución por sexo y edad se muestra en la tabla 1. En cuanto a los pacientes con diagnóstico de LBDCG *de novo*, ninguno presentó historia previa de LF y sus estudios histopatológicos no mostraron estructuras foliculares. Se empleó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.<sup>1</sup>

La extracción del ADN genómico y las amplificaciones por PCR-N y PCR-LD de los rearrreglos moleculares del gen BCL-2 se efectuaron de acuerdo con lo previamente descrito.<sup>29</sup> Se utilizaron los oligonucleótidos diseñados por Gribben y col.<sup>26</sup> para la técnica de PCR-N y por Akasaka y col.<sup>15</sup> para la técnica de PCR-LD. Asimismo, se diseñó una PCR-LD multiplex que permite amplificar simultáneamente los rearrreglos MBR/IgH y mcr/IgH (figura 1). Esta contiene: 0.2 □M de cada primer y 0.7 mM de dNTPs. El ciclado consta de 2 min de desnaturalización a 94°C,

4 ciclos compuestos por 20 seg a 94°C y 13 min de *annealing* a 72°C, 7 ciclos de 20 seg a 94°C y 13 min a 70°C, y de 31 ciclos compuestos por 20 seg a 94°C, 13 min a 68°C, incrementando en 15 segundos cada ciclo, se obtienen bandas de 1.9 a 10.7 kb para MBR/IgH y de 1.9 a 9.4 kb para mcr/IgH.

Para el análisis estadístico de las frecuencias poblacionales se utilizó el intervalo de confianza del 95%, calculado como:

$$a \pm 1.96[a(1-a)/n]^{1/2}$$

donde *a* es el número de casos positivos en la población estudiada y *n* el número total de casos evaluados. Se empleó la prueba de *chi* cuadrado para la comparación entre poblaciones.

**Resultados**

En la tabla 1 se muestran la frecuencia y la distribución de los rearrreglos moleculares del gen BCL-2 en pacientes con LF, LBDCG *de novo* y LBDCG-S.

El análisis de los datos en LF muestra 54.1% (53/98) de rearrreglos mediante PCR-N y un incremento del 24.5% al emplear la técnica de PCR-LD, obteniéndose un total de 78.6% de casos positivos para los rearrreglos moleculares del gen BCL-2.

Al evaluar los 29 pacientes con diagnóstico de LBDCG *de novo* utilizando la técnica de PCR-N se halló 27.5% (8/29) de pacientes positivos, y al analizar los restantes con la técnica de PCR-LD se detectaron 7 (24.1%) pacientes positivos adicionales, lo que resultó en un total de 15 casos (51.6%) portadores de la t(14;18).

Por otro lado se analizaron 17 pacientes con LBDCG-S, se observaron 9 (52.9%) casos positivos por PCR-N, con un incremento de 29.4% (5 pacientes) con PCR-LD: 3 (17.6%) positivos para MBR/IgH y 2 (11.8%) para mcr/IgH, mostrando un total de 14 casos positivos (82.3%).

En conclusión, al comparar el porcentaje total de rearrreglos del gen BCL-2 se advierte que los LBDCG-S presentarían una frecuencia similar a la observada en los LF, lo que sugiere la existencia de una entidad diferente de los LBDCG *de novo*. En lo que respecta a la frecuencia de los rearrreglos MBR y mcr en cada subtipo histológico se observa que, en todos los casos, el rearrreglo MBR-JH es el que se encuentra en mayor proporción, dato que concuerda con la literatura.

**Comparación de los resultados**

Teniendo en cuenta las frecuencias informadas en la literatura respecto de la variación en la distribución geográfica de los rearrreglos moleculares del gen BCL-2, se compararon nuestros datos con los previamente publicados. Para ello se tomaron los resultados de PCR-N tanto para MBR como para mcr que cuentan con mayor número de publicaciones, debido a que la técnica de PCR-LD se ha incorporado recientemente como primer abordaje diagnóstico.

La comparación de nuestros datos de LF con los resultados de la literatura muestra diferencias estadísticamente significativas respecto de los datos agrupados de EE.UU. (*p* < 0.0001) y superposición con los de las series de Europa y Asia (tabla 2). Estas diferencias desaparecen cuando se utiliza la PCR-LD, lo cual sugiere una distribución diferente de los puntos de ruptura característica de cada región. Asimismo, la correlación de los datos de la población de EE.UU. con las de Europa y Asia también mostró diferencias significativas (*p* < 0.0001).

Cuando se analizaron los puntos de ruptura del gen BCL-2 se observó que nuestros resultados para MBR fueron significativamente menores que los encontrados en la serie de EE.UU. (*p* < 0.0001), en tanto que los valores de mcr mostraron un incremento significativo respecto de los resultados de Europa (*p* = 0.002).

Nuestra evaluación de los LBDCG *de novo* (tabla 2) mostró frecuencias del 27% utilizando la técnica de PCR-N, valor que no presenta diferencias significativas con lo observado en las poblaciones de Europa y EE.UU., encontrándose además una distribución similar en los puntos de ruptura.

**Tabla 1.** Frecuencia y distribución de los rearrreglos del gen BCL-2 en pacientes con LNH.

Diagnóstico (nº de casos)	Sexo (%)		Edad media años (rango)	Rearreglos del gen BCL-2 (%)				Total
	F	M		MBR-JH	mcr-JH	MBR-LD	mcr-LD	
LF (98)	43 (44)	55 (56)	52 (29-82)	38 (38.8)	15 (15.3)	10 (10.2)	14 (14.3)	77 (78.6)
LBDCG <i>de novo</i> (29)	17 (59)	12 (41)	58 (26-76)	7 (24.1)	1 (3.4)	4 (13.8)	3 (10.3)	15 (51.6)
secundarios (17)	8 (47)	9 (53)	61 (33-79)	6 (35.3)	3 (17.6)	3 (17.6)	2 (11.8)	14 (82.3)

**Tabla 2.** Rearreglos del gen BCL-2 en pacientes con LF y LBDCG *de novo* de diferentes regiones geográficas.

Datos agrupados (referencias)	N° de pacientes	Rearreglos del BCL-2 (%; IC 95%)		
		MBR	mcr	Total
<b>Linfoma folicular</b>				
EE.UU. (26,30-33)	323	211 (65; 60-70)	43 (13; 10-16)	254 (79; 74-84)
Europa (6,34-41)	353	173 (49; 44-54)	16 (5; 3-7)	189 (54; 49-59)
Asia (25,42-44)	125	60 (48; 39-57)	12 (10; 5-15)	72 (58; 49-67)
<b>América del Sur</b>				
<b>Presente estudio</b>	<b>98</b>	<b>38 (39; 29-49)</b>	<b>15 (15; 8-22)</b>	<b>53 (54; 44-64)*</b>
<b>Linfoma B difuso a células grandes <i>de novo</i></b>				
EE.UU. (6,45-46)	177	21 (12; 8-16)	6 (3; 1-5)	27 (15; 10-20)
Europa (37,47)	80	13 (16; 8-24)	1 (1; 0-3)	14 (17; 9-25)
<b>América del Sur</b>				
<b>Presente estudio</b>	<b>29</b>	<b>7 (24; 9-39)</b>	<b>1 (3; 0-9)</b>	<b>8 (27; 11-43)</b>

\*Diferencias significativas respecto de los datos agrupados de EE.UU.  $p < 0.0001$ .

## Discusión

El análisis genético es quizás el medio más poderoso para resolver la complejidad biológica de los tumores e incrementar el conocimiento de su comportamiento clínico. Esto involucra los análisis citogenéticos, moleculares y citomoleculares que, aplicados al estudio de los LNH, demostraron la presencia de múltiples rearrreglos genéticos asociados a diferentes histologías y evolución clínica. Entre ellos se destaca la translocación t(14;18), considerada la anomalía más frecuente en esta neoplasia,<sup>5-7</sup> situación que se ve reflejada en nuestros resultados, que muestran su alta incidencia, tanto en LF como en LBDCG.

Simultáneamente, se describieron variaciones geográficas en la incidencia y comportamiento de los LNH. En particular, la mayoría de los linfomas de Occidente son de origen B, mientras que en Oriente son prevalentes los linfomas a células T.<sup>19,20</sup> En EE.UU. y los países de Europa occidental aproximadamente un tercio de los LNH son de histología folicular,<sup>20,23</sup> a diferencia de los países asiáticos, donde sólo 3% a 13% de los linfomas pertenecen a este subtipo histológico.<sup>17,18,21,22,48</sup> Asimismo, los datos provenientes de países africanos muestran frecuencias similares a las asiáticas, con valores entre 1.5% y 13.3%,<sup>49,50</sup> con una incidencia mayor en Sudáfrica (33%).<sup>20</sup> Los escasos datos de América latina muestran incidencias bajas, tal es el caso de México (4.5%)<sup>27</sup> y Ecuador (7.7%).<sup>28</sup> Estas variaciones en la frecuencia de los LF en diferentes regiones geográficas parecen estar relacionadas fundamentalmente con el medio ambiente, situación que se ve reflejada en los estudios de emigrantes asiáticos en EE.UU., donde éstos mantienen el riesgo de su país de nacimiento, en tanto que sus descendientes nacidos en EE.UU. presentan incidencias similares a las de la población blanca de ese país.

Diferentes estudios detectaron una marcada variación geográfica en la frecuencia de la t(14;18) en los LF, observándose valores significativamente más altos en la población de EE.UU. que en los países asiáticos (excepto un estudio reciente que muestra valores más altos en diferentes grupos étnicos),<sup>44</sup> con frecuencias intermedias en la población europea.<sup>20,24</sup> Estos hallazgos parecen sugerir la existencia de diferentes factores que podrían influir la aparición de estos linfomas.

En el presente trabajo evaluamos la frecuencia de la t(14;18) en una serie de pacientes con LF utilizando las técnicas de PCR-N y PCR-LD. Por PCR-N, observamos valores similares a los encontrados en las series provenientes de Europa y Asia, pero significativamente más bajos que los informados en pacientes de EE.UU. De esta manera, nuestros resultados confirmarían, en la frecuencia de los rearrreglos moleculares del gen BCL-2, la presencia de un gradiente que va desde rangos relativamente bajos para los países asiáticos y europeos, y entre los que se incluye también nuestro estudio (54%), hasta valores más altos (79%) para las series estadounidenses. Con respecto a los puntos de ruptura del gen BCL-2, nuestros datos muestran valores de MBR significativamente menores que aquellos referidos en las series de EE.UU., sin encontrar diferencias respecto de los datos asiáticos y europeos. Por el contrario, nuestra frecuencia de rearrreglos en mcr fue similar a la observada en las series de EE.UU. y Asia, y más alta respecto de la estimada para Europa. La introducción de la PCR-LD permitió incrementar el número

de casos positivos, llegando así a una frecuencia total del 78.6%, similar a la observada en las series de EE.UU., lo que muestra la alta proporción de puntos de ruptura localizados entre MBR y mcr (24.5%). Estos datos resultan concordantes con los descritos por Albinger-Heigy y col.<sup>41</sup> para pacientes europeos, quienes encontraron 36% de casos positivos por PCR-N, alcanzando una frecuencia del 71% por la técnica de PCR-LD. Estos hallazgos podrían sustentar la hipótesis de que los LF constituirían una enfermedad heterogénea, con entidades morfológicamente similares pero con diferentes rearrreglos moleculares y distintas manifestaciones clínicas,<sup>24</sup> lo que indica que las diferencias geográficas podrían estar relacionadas con la distribución de los puntos de ruptura que se encuentran ampliamente esparcidos entre MBR y mcr.<sup>41</sup>

Por otro lado, los LBDCG representan un grupo heterogéneo de enfermedades linfoides en las que no existen indicadores morfológicos, clínicos, inmunohistoquímicos o genéticos confiables que puedan ser usados para definir subtipos.<sup>1</sup> Actualmente se considera que existen tres grandes subgrupos de LBDCG *de novo*: uno, con un perfil de expresión génica correspondiente al de las células del centro germinal (CG); otro, similar al de los linfocitos B activados,<sup>52</sup> y un tercero –perfil denominado tipo 3–,<sup>51</sup> con expresión heterogénea. Datos recientes<sup>52,53</sup> indican que la t(14;18) se encuentra asociada al subtipo CG, lo cual sugiere que desempeñaría un papel importante en la patogénesis de este subgrupo de LBDCG primarios.

Tal como comentamos previamente, los rearrreglos del gen BCL-2 han sido detectados en, aproximadamente, un cuarto de los LBDCG *de novo*. En nuestro estudio, el análisis por PCR-N mostró valores similares a los informados en la literatura, sin verificarse diferencias geográficas. Simultáneamente, los pacientes que resultaron negativos con dicha técnica fueron analizados por PCR-LD, y se observó un incremento del 24.1% en la frecuencia de esta alteración genómica, llegando a un total de 51.6% de los casos con la t(14;18). En este subtipo histológico también encontramos una alta proporción de puntos de ruptura localizados entre MBR y mcr que confirman la importancia del uso de la técnica de PCR-LD en ambos tipos de pacientes. Cabe destacar que éste es, según nuestro conocimiento, el primer análisis de la frecuencia de los rearrreglos del gen BCL-2 en LBDCG empleando PCR-LD.

Asimismo, se evaluaron pacientes con LBDCG-S, y se encontró una frecuencia total de rearrreglos similar a la observada para los LF (82.3%). Estos datos resultan particularmente interesantes ya que muestran un comportamiento diferente entre los LBDCG *de novo* y los LBDCG-S, indicando que se trataría de entidades distintas. Esto resulta concordante con un reciente análisis de los perfiles de expresión génica en ambos subtipos de LBDCG, que muestra una expresión diferente en los linfomas *de novo* respecto de los secundarios, así como una gran similitud entre los linfomas transformados y los LF. Esto podría sugerir la presencia de caminos alternativos en el desarrollo de ambos subtipos de LBDCG, que podrían estar relacionados con el diferente comportamiento clínico de estos linfomas morfológicamente similares.<sup>54</sup>

Finalmente, resulta de gran interés el análisis de los puntos de ruptura de los rearrreglos del gen BCL-2 a fin de poder establecer su impacto clínico con certeza. Hasta el presente existen resultados escasos y contradictorios sobre su eventual correlación con la evolución clínica de los pacientes con LF,<sup>33,55,56</sup> con un estudio reciente que encuentra asociación entre el tipo de rearrreglo molecular y el grado histológico de estos linfomas.<sup>57</sup> Esta situación muestra la importancia de continuar con este tipo de estudios tendientes a lograr una mejor caracterización biológica de estas entidades.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".



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

# Mejoras en la calidad de vida de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

## *Optimizing the quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

**“La calidad de vida de los individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica puede mejorar con un programa de atención y educación brindado en el hogar; los pacientes con discapacidad grave podrían beneficiarse con este tipo de seguimiento intensivo por parte de enfermeras, fisioterapeutas y médicos clínicos.”**

Entrevista exclusiva a

Mark F. Harris

Profesor de Medicina General

Institución: School of Public Health and Community Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia

### **¿De qué manera la enfermedad pulmonar obstructiva crónica afecta la calidad de vida de los pacientes y qué tratamiento es el adecuado?**

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) sufren una reducción de su calidad de vida, que se hace evidente en la alteración de sus funciones pulmonares, en su menor tolerancia al ejercicio, en su ansiedad, depresión, cansancio y su disnea continua o episódica. La reducción de la calidad de vida a menudo es la razón más importante para las visitas al hospital o para la internación. El pronóstico de los pacientes de más de 50 años que requieren internación es malo.

El tratamiento habitual luego del alta para los pacientes que ingresan con EPOC en el hospital incluye su derivación al médico generalista local, con una cita para el seguimiento como paciente externo. No se recomienda ningún programa de educación específica, rehabilitación o seguimiento por parte de las enfermeras.

La terapia habitual incluye el bromuro de ipatropio por vía inhalatoria. Se recomienda la vacunación anual contra el virus de la influenza, y cada cinco años contra el neumococo. Finalmente, se prescribe la administración domiciliar de oxígeno para los pacientes más gravemente incapacitados.

### **¿De qué forma se realizó el estudio?**

El estudio se llevó a cabo en una institución terciaria de enseñanza de 565 camas, y en un hospital distrital de 254 camas. Todos los pacientes de 30 a 80 años que concurren al Departamento de Urgencias o que fueron internados con EPOC en estos centros entre septiembre de 1999 y julio de 2000 fueron identificados a partir de los registros, e invitados a participar en el estudio.

Se excluyeron los pacientes que vivían fuera de la región, tenían un manejo insuficiente del idioma inglés, residían en asilos o presentaban confusión o demencia.

### **¿Qué entrenamiento especial recibieron las enfermeras que participaron en este programa y qué actividades llevaron a cabo con los pacientes?**

Las enfermeras tenían experiencia previa en medicina respiratoria y recibieron entrenamiento brindado por un especialista en el área y por un terapeuta ocupacional, en la Clínica de Enfermedades Respiratorias del Liverpool Hospital. El entrenamiento incluyó herramientas para la evaluación de los síntomas del paciente, de sus funciones pulmonares y de las actividades de la vida diaria; técnicas y recursos para la educación de los enfermos; la planificación de la atención y la comunicación con el médico generalista. Las enfermeras realizaron dos visitas al hogar de los pacientes. Una de ellas, en la primera semana



después de la salida del hospital, incluyó una evaluación detallada del estado de salud del paciente y de sus funciones respiratorias. Se brindó información verbal y escrita sobre la enfermedad, y consejos para dejar de fumar (si eran necesarios), para el desarrollo de las actividades de la vida diaria y la conservación de la energía, el ejercicio, la comprensión y el uso de los medicamentos, el mantenimiento de la salud, y el reconocimiento inmediato de los signos que requieren intervención médica. Se identificaron las áreas problemáticas y, de ser necesario, los pacientes fueron derivados a otros servicios, por ejemplo el de cuidados domiciliarios.

Luego de la visita, se envió por correo al médico clínico de cada paciente un plan de atención, documentando las áreas problemáticas, la información brindada y la derivación a otros servicios. Cuando fue necesario, se contactó a los médicos por vía telefónica. En la segunda visita al hogar, un mes después, la enfermera evaluó el progreso del paciente y su necesidad de seguimiento posterior.

### **¿Cuáles fueron sus observaciones sobre la participación de los médicos?**

La participación de los médicos fue menor de la esperada. A pesar de las comunicaciones sobre el proyecto en general y sobre el paciente en especial por parte de la enfermera, los médicos no informaron ninguna modificación en su conducta como resultado de este contacto o de la provisión del plan de atención.

No se observaron diferencias significativas entre el tratamiento brindado por los médicos a los pacientes del grupo que participó en el programa o del grupo control. En particular, los niveles de vacunación contra el virus de la influenza o contra el neumococo fueron bajos en ambos casos, algo específicamente recomendado en los planes de atención enviados a los médicos. Nosotros creemos que la explicación de esta falta de participación está, para empezar, en que los médicos no estuvieron suficientemente involucrados en el proceso de planificación de la atención.

### **¿Cómo describieron los pacientes su calidad de vida y su satisfacción con el tratamiento?**

La calidad de vida fue evaluada utilizando el *St. George's Questionnaire*. El nivel de incapacidad de ambos grupos fue especialmente elevado en las escalas de síntomas y de actividades. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a sus puntajes luego de tres meses. En el grupo que participó del programa mejoraron significativamente los puntajes de actividad y de impacto de la enfermedad, pero no el de los síntomas. En el grupo control no se modificó el puntaje de actividad, mejoró el puntaje de

impacto de la enfermedad y empeoró el de los síntomas.

El 88% de los pacientes calificó la atención brindada por el hospital con un puntaje de 8.9 a 10 (en una escala en la cual 1 es muy malo y 10 es excelente). No hubo diferencias significativas entre los pacientes del grupo que participó de la intervención y el grupo control. El 93% de ellos estaba satisfecho con la atención brindada por su médico generalista, sin diferencias significativas entre los grupos.

### ¿Cómo puede explicarse la falta de efecto sobre los ingresos en el hospital?

Existen varias explicaciones posibles. En primer lugar, la intervención puede no haber producido diferencias suficientes en las medidas de la calidad de vida como para reducir la necesidad de internaciones. En segundo lugar, la razón de los ingresos en el hospital podría estar más relacionada con las exacerbaciones agudas de la disnea (debido a las infecciones, por ejemplo) o con la ansiedad, más que con el estado de salud general, y la intervención podría no haber tenido la especificidad suficiente como para prevenirlas. Por ejemplo, las tasas de inmunización en los dos grupos fueron similares.

Finalmente, la mayoría de los pacientes tenía una incapacidad significativa en el inicio del trabajo, y la tasa de mortalidad fue alta. Podría ser más eficaz desarrollar esta intervención de

manera más temprana, antes del desarrollo de la incapacidad grave.

### ¿Considera que este tipo de programa podría desarrollarse en la práctica clínica?

Nosotros evaluamos simplemente una intervención de extensión de las actividades hospitalarias, brindada por las enfermeras. Se vio que esto es eficaz en estudios con pacientes con insuficiencia cardíaca, pero no en individuos con EPOC. Otros trabajos con sujetos con esta patología, con estrategias de rehabilitación pulmonar más intensivas, mostraron ser útiles para reducir la necesidad de un nuevo ingreso en el hospital.

Los pacientes con discapacidad grave podrían requerir este tipo de seguimiento intensivo por parte de enfermeras, fisioterapeutas y médicos clínicos. Sin embargo, también se debe encontrar la forma de identificarlos más tempranamente en la progresión de la enfermedad, antes del desarrollo de discapacidades graves, y evaluar estas intervenciones en la atención primaria.



Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat030/02n13001.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat030/02n13001.htm)

## Implementación de la consulta única en pediatría

### Implementation of an only pediatric consultation

(especial para SIIC © Derechos reservados)

**“La tendencia actual es que la asistencia sanitaria en Pediatría y en el resto de las especialidades médicas se desarrolle fundamentalmente en consultas externas, de forma que se utilizará la hospitalización cuando sea precisa y durante el menor tiempo necesario.”**



Entrevista exclusiva a

**Javier González de Dios**

Médico Adjunto de Pediatría

Institución: Departamento de Pediatría, Hospital Universitario San Juan, Universidad "Miguel Hernández", Alicante, España

Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/dat046/06116000a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/06116000a.htm)

### Introducción

La tendencia actual es que la asistencia sanitaria en pediatría (y por extensión del resto de las especialidades médicas) se desarrolle fundamentalmente en consultas externas (hospitalaria y de atención primaria), de forma que se utilizará la hospitalización cuando es precisa y durante el menor tiempo necesario. La consulta externa aporta ventajas al paciente (comodidad y menor entorpecimiento en la vida familiar) y al sistema sanitario (menores costos). Para potenciar esta dinámica asistencial cabe plantear mejoras en el área de hospitalización (destacar el desarrollo de alternativas como las unidades de corta estancia y la hospitalización domiciliaria) y en el área de consultas externas (destacar el desarrollo de alternativas como la consulta única o de alta resolución). La actividad en el área de consultas externas es, hoy en día, el pivote alrededor del cual se preconiza que debe girar la actividad de la atención sanitaria, de forma que la hospitalización pasaría a ser un instrumento de apoyo dentro del proceso de relación de un especialista hospitalario y un enfermo, utilizable cuando fuera preciso y durante el menor tiempo necesario.



Dado el presente y futuro inmediato de austeridad en el sector sanitario, no resulta extraño que la búsqueda de la eficiencia en la hospitalización sea un marcador clave dentro del concepto de calidad asistencial, máxime teniendo en cuenta que los servicios hospitalarios suponen más del 60% del gasto sanitario total en España. Se trataría de favorecer un uso más eficiente del hospital a través de la identificación y disminución de las admisiones

y estancias inapropiadas, definidas como las realizadas en hospitales de agudos cuando clínicamente podrían haber sido realizadas en niveles asistenciales distintos: ambulatorio, hospitalización por períodos inferiores a 12 horas (hospital de día), hospitalización a domicilio con supervisión del centro, hospital de cuidados crónicos, etc. Todo lo anterior entronca con el concepto de hospitalización inapropiada, para lo cual se utilizaron diversos instrumentos de identificación, de los que el más conocido y utilizado es el *Appropriateness Evaluation Protocol*.

El tema de la hospitalización inapropiada será un indicador cada día más presente en pediatría. Existen diversas razones por las que los pediatras debemos estar interesados en liderar



este tipo de investigaciones sobre calidad asistencial: conseguir que la gestión tenga un fundamento clínico, para racionalizar antes que racionar, y evitar el uso de procedimientos inadecuados antes que restringir inadecuadamente, pero, sobre todo, para que ya que se nos dice en qué condiciones debemos ejercer la asistencia, que ésta responda a los ideales científicos y humanitarios en los que siempre nos hemos inspirado.

### ¿Qué importancia tiene la consulta única o de alta resolución en pediatría y en las demás especialidades médicas?

Se define la consulta única (o de alta resolución) como "el proceso asistencial ambulatorio en el que queda establecido un diagnóstico junto con su correspondiente tratamiento, tras la realización de las exploraciones complementarias necesarias, quedando todo reflejado en un informe clínico, y siendo realizadas estas actividades en una sola jornada y en un tiempo aceptado por el usuario". En sentido estricto, la consulta única busca resolver el problema de salud de un paciente en el mismo día de consulta, realizando las pruebas complementarias pertinentes para tal fin (cuando éstas fueran precisas, pues en muchas ocasiones la anamnesis y exploración física son suficientes herramientas) y que permitan un adecuado abordaje diagnóstico-terapéutico, objetivos finales del proceso de consulta externa en nuestro actual sistema sanitario. El objetivo es, por un lado, ofrecer lo antes posible un diagnóstico y tratamiento del proceso del paciente y, por otro, evitar en lo posible el mayor número de desplazamientos al centro. Potenciar, por tanto, las primeras visitas (siendo éstas resolutivas) y disminuir, en lo posible, las visitas sucesivas.

### ¿Cuál es la definición de hospitalización inapropiada en pediatría?

La hospitalización es un tema clave en política sanitaria, donde ocupa un lugar preferente la identificación del uso inapropiado de la hospitalización. Se trataría de favorecer un uso más eficiente del hospital a través de la identificación y disminución de las admisiones y estancias inapropiadas, definidas como las realizadas en hospitales de agudos cuando clínicamente podrían haber sido realizadas en niveles asistenciales distintos: ambulatorio, hospitalización por períodos inferiores a 12 horas (hospital de día), hospitalización a domicilio con supervisión del centro, hospital de cuidados crónicos, etc. Esta definición asume que los cuidados prestados a los pacientes son siempre pertinentes desde el punto de vista clínico, ya que sólo se cuestiona el nivel asistencial donde tales cuidados se prestan y el momento y tiempo de su prestación. Entre estos instrumentos de identificación del uso inapropiado el más conocido y utilizado es el *Appropriateness Evaluation Protocol* (AEP), destinado a la identificación de admisiones y estancias inapropiadas en pacientes adultos no psiquiátricos, aunque se desarrollaron algunas adaptaciones pediátricas. Consta de dos conjuntos de criterios: a) criterios de admisión inapropiada, en el que se valora la gravedad del estado del paciente (10 ítem) y la intensidad de los servicios que necesita (6 ítem), y b) criterios de estancia inapropiada (a partir del primer día de ingreso), en el que se valora la prestación de servicios médicos (11 ítem), servicios de enfermería (7 ítem) y la situación clínica del paciente (9 ítem).

En diversos estudios se vio que las tasas de uso inapropiado oscilan entre 6% y 40% de las admisiones y el 12% y 39% de las estancias, habiéndose relacionado principalmente con ineficacia de los médicos (manejo médico conservador) o del hospital. Son infrecuentes los estudios en pediatría, como los estudios del grupo de Kemper y col.: uno sobre población pediátrica en general (21% de estadía inapropiada) y otro

sobre población infantil HIV+ (54% de estancias inapropiadas). Pese a que los estudios reseñados mantienen una gran heterogeneidad tienen el valor de mostrar una importante proporción de uso innecesario de los servicios hospitalarios, que podría ser sustituida, al menos en parte, por servicios alternativos.

### ¿Qué infraestructura debe poseer un centro asistencial para implementar este sistema?

En el proceso de consulta única las consultas externas están organizadas de tal manera que los pacientes que acuden como primera visita son citados en las primeras horas de la mañana. Una vez que el paciente es evaluado por el médico a través de una correcta anamnesis y exploración física, se solicitan las pruebas complementarias que se consideran oportunas. Las pruebas complementarias se realizan en el mismo día (salvo que la exploración solicitada precise preparación especial), y entre ellas se incluyen estudios analíticos (hemograma, bioquímica convencional, análisis de orina) y de imagen (estudios radiológicos, ecográficos y de tomografía computarizada), así como algunas otras pruebas (electrocardiograma, espirometría, etc.). La organización del centro sanitario atiende de las peticiones realizadas como consulta única como una solicitud de carácter preferente, que se responde en forma temprana. Una vez realizadas las pruebas complementarias, el paciente regresa a la consulta inicial del facultativo que la solicitó, donde se le efectúa un diagnóstico (al menos de presunción) y se dan las indicaciones terapéuticas correspondientes.

Para una consulta estándar en el modelo tradicional se precisarían tres días de asistencia (uno para la primera visita, otro para realizar las pruebas complementarias, y un tercer día para recoger los resultados y el tratamiento indicado), frente a sólo uno en el caso de consulta única.

### ¿Qué desventajas surgen de la consulta única?

Está claro que el sistema de consulta única precisa de la participación y colaboración de todos los profesionales del sistema sanitario para hacer una atención en consultas externas (hospitalaria y de atención primaria) de mayor calidad. La pregunta que subyace a este modelo de atención en consultas externas es si es factible en el actual sistema sanitario, bien por la complejidad de funcionamiento de la mayoría de los hospitales (con la sobrecarga de los servicios centrales, a la hora de solicitar pruebas diagnósticas analíticas, de imagen, etc.) o por el uso y abuso de frecuentación de las consultas de atención primaria. Está claro que conviene que se den, al menos, otros cambios paralelos en aspectos asistenciales, administrativos y de coordinación entre atención primaria y atención especializada.

No todos los autores defienden este paradigma de la consulta única, y se han oído también voces discordantes, tanto en el ámbito hospitalario como de atención primaria. Algunos autores comentan la posibilidad de hablar, usando un juego de palabras, de consultas de excesiva resolución, pues si no se utiliza el buen juicio clínico, ante el "protocolo" de la consulta única se podría llegar a otra expresión de encarnizamiento diagnóstico y terapéutico de cuidados especializados innecesarios, costosos y peligrosos, lo que entronca con conceptos relativamente novedosos en nuestra asistencia sanitaria: el efecto cascada (la mala interpretación del concepto de riesgo pueda llevar a la intervención médica exacerbada e innecesaria, al exceso diagnóstico y terapéutico) y la prevención cuaternaria (que es la intervención que atenúa o evita las consecuencias del intervencionismo médico excesivo, que atenúa o evita los efectos perjudiciales de la intervención médica innecesaria, pues es la versión práctica del *primum non nocere*).

### ¿Cómo fue la experiencia obtenida con la consulta única (o de alta resolución) en relación con otros países?

Los principales estudios realizados sobre el tema en España se fundamentan en los trabajos realizados en los últimos años por el equipo del Hospital Alto Guadalquivir (Andújar, Jaén) en relación con las consultas externas hospitalarias, al que se ha sumado algún otro grupo de trabajo.



Según esta experiencia, se observa que no todas las especialidades hospitalarias se benefician de la misma manera del sistema de consulta única y, esquemáticamente, diferencian tres grupos de especialidades: las que por sus propias características pueden ofrecer un diagnóstico y tratamiento en el mismo día (por ej.: dermatología y oftalmología); las que difícilmente pueden beneficiarse de este sistema, dado que el paciente

puede precisar preparación para la realización de pruebas complementarias (por ej.: endoscopia digestiva) o bien cuando el tratamiento de elección sea quirúrgico (ej. cirugía general); y aquellas en que es posible implementar el sistema de consulta única, llevando a cabo cambios organizativos y de gestión no complicados como neumología, traumatología y también pediatría.

La mayor parte de la experiencia acumulada en el proceso de consulta única procede de estudios realizados en consultas externas hospitalarias. Sobre un total de 1 015 primeras visitas realizadas en pediatría en el 2000 en el Hospital Alto Guadalquivir (4.1 primeras visitas en cada uno de los 245 días hábiles, y un total de unos 10.8 pacientes atendidos cada día), un 67% de ellas se pudieron resolver por el sistema de consulta única. Son infrecuentes estos estudios a nivel consulta externa de atención primaria y, en este contexto, se utiliza el término de consulta de alta resolución en atención primaria como la consulta "resolutiva" llevada a cabo en el Centro de Salud, en donde se realizan un buen número de pruebas diagnósticas y se pautan tratamientos específicos, evitando las demoras que pueda suponer la derivación a las consultas externas hospitalarias. Llevar adelante un proceso de consulta única en atención primaria es un tema más complejo, ante la mayor dificultad para acceder a las pruebas complementarias.

### ¿Considera que el informe Delphi sobre el futuro de la salud infantil, integra el modelo de consulta única?

En el informe Delphi sobre "El futuro de la salud infantil y la pediatría en España", publicado en 2000, se recogen las valoraciones, deseos y pronósticos de un panel de médicos generales, pediatras, especialistas, gestores, diplomados universitarios de enfermería y miembros de asociaciones de usuarios acerca de la tendencia evolutiva de la pediatría en el futuro inmediato. De los ocho ámbitos temáticos analizados, el punto 5 evalúa el tema "Organización asistencial y autogestión": se destaca la mayor congruencia en la creciente integración de los niveles asistenciales pediátricos –primario y especializado–, así como el deseo acerca de la implantación de la autonomía de gestión y la responsabilización de los profesionales en la organización, flujo de pacientes y programación asistencial. En las próximas décadas se establecerán alternativas a los modelos de gestión clínica que sustituirán el paradigma actual, en el que debemos aprender a priorizar el uso creciente de nuestros recursos. Los cambios también conllevan a un concepto diferente de hospital pediátrico: la calidad total, el desarrollo tecnológico y las áreas de autogestión clínica parecen formar parte del nuevo paradigma hospitalario para el siglo XXI, en el que será imperativo trabajar dentro del engranaje que supone la asistencia extrahospitalaria-intrahospitalaria y la participación de los profesionales y los clientes en el diseño del modelo. La interrelación atención primaria-especializada en pediatría viene determinada por la adopción de una serie de medidas: mejora de los sistemas de información; mejora del proceso asistencial (gestión de citas, circuitos de comunicación); mejora en la adecuación en la utilización de los recursos (protocolos de uso racional de medios diagnósticos y terapéuticos, prescripción de genéricos); comisiones paritarias de área primaria/especializada a través de programas de educación médica continuada, planificación de líneas de investiga-

ción, evaluación de la calidad asistencial, etc. Una herramienta de uso común en ambos entornos de trabajo de la pediatría puede ser la progresiva implantación de la consulta única (o de alta resolución) en el área de consultas externas (hospitalaria y de atención primaria).

La consulta única constituye una alternativa de mejora ante los sistemas tradicionales de atención ambulatoria, lo que se aprecia en la influencia que pueda tener en los tres niveles de la calidad asistencial necesarios para llevar a cabo una práctica clínica adecuada:

- *calidad científico-técnica*: se trata de enunciar los principales problemas y oportunidades de mejora de la calidad, sobre la base de conceptos de eficacia, efectividad y seguridad;

- *calidad relacional-percibida*: complementa al anterior desde la perspectiva del paciente, para identificar el grado de satisfacción, aceptabilidad e información, así como los métodos de respuesta a quejas y reclamaciones;

- *calidad organizativo-económica*: complementa a los anteriores con consideraciones de organización general y se basa en la optimización de recursos y eficiencia del servicio, así como la accesibilidad y equidad.

El principal interés por la calidad en la atención sanitaria varía en función del agente implicado: a los profesionales sanitarios les interesa la calidad científico-técnica, a los pacientes la adecuación de los recursos sanitarios (o calidad percibida) y al gestor le importa la calidad de gestión. Si bien los estudios realizados hasta la fecha sobre consulta única no pueden demostrar de manera concluyente la mejora de la calidad científico-técnica, tampoco se aprecia un empeoramiento respecto de los conceptos de eficacia, efectividad y seguridad en el manejo de las patologías habituales en relación con los sistemas tradicionales de atención ambulatoria en consultas externas. En donde sí es lógico que se detecten mejoras es en los otros dos niveles de la calidad asistencial (relacional-percibida y organizativo-económica): la consulta única incrementa la satisfacción de los pacientes (en la medida que se acortan drásticamente los tiempos de espera y la ansiedad que produce la demora del proceso diagnóstico-terapéutico tradicional), se mejora la accesibilidad (al evitar las consultas sucesivas para realizar pruebas diagnósticas y posteriores resultados y tratamiento definitivo) y se reducen los costos (asociados a las visitas sucesivas que se evitan).

El modelo de consulta única tiene un hipotético brillante futuro, dadas las mejoras en la calidad asistencial que supone para los pacientes, profesionales sanitarios y gestores clínicos. Para su implantación e implementación sólo resta una adecuada organización en el conjunto de la asistencia sanitaria hospitalaria y extrahospitalaria.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/dat046/06116000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/06116000.htm)

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición. Las versiones completas de los trabajos de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 30 de junio de 2006, en las páginas de [www.siic.info](http://www.siic.info) que se indican al pie de cada resumen.

Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.

## Telas con filamentos de plata en el tratamiento de la dermatitis atópica



Anke Weidinger, Columnista Experta de SIIC  
Institución: Department of Dermatology and Allergy, Biederstein Technical University Munich, Munich, Alemania

Se sabe que la colonización bacteriana de la piel por *Staphylococcus aureus* desempeña un papel importante en la dermatitis atópica (DA). Recientemente se demostró el efecto antibacteriano de las telas con filamentos de plata sobre la colonización por *S. aureus* en un estudio comparativo, bilateral y de tipo abierto. Las telas con filamentos de plata redujeron significativamente la densidad de *S. aureus* luego de dos días de uso y su efecto persistió hasta el final (día 7) e incluso hasta una semana después de remover las telas. Además, hubo una diferencia significativa en la densidad de *S. aureus* cuando se compararon las telas con filamentos de plata con las telas de algodón. En paralelo, la gravedad clínica del eccema local disminuyó. Para investigar la eficacia clínica y funcional de las telas con filamentos de plata en la DA se llevó a cabo un estudio multicéntrico, a doble ciego, controlado con placebo. Estas telas fueron capaces de mejorar en forma significativa y de manera objetiva y subjetiva los síntomas de la DA dentro de las dos semanas y mostraron que su uso ofrecía mayor comodidad y funcionalidad que las telas de algodón sin efectos colaterales mensurables. Estos efectos terapéuticos produjeron una reducción significativa de las alteraciones en la calidad de vida después de transcurridas dos semanas. Más allá de la actividad antibacteriana potente de las telas con filamentos de plata *in vivo*, éstas demostraron una alta eficacia para reducir la gravedad clínica de la DA, con una comodidad en cuanto a su uso, comparable con las telas de algodón.

Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/142/178.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/142/178.htm)  
Extensión aproximada: 12 páginas



## Modelando el crecimiento bacteriano



Marta Ginovart, Columnista Experta de SIIC  
Institución: Universidad Politécnica de Cataluña, Barcelona, España

Se describe brevemente el simulador INDISIM, desarrollado por los autores, que se aplica en el estudio de sistemas microbianos, poniendo énfasis especial en aquellos sistemas de interés en la industria de la alimentación. INDISIM es un modelo basado en el individuo, es decir, las propiedades globales de una población microbiana se obtienen a partir del seguimiento en el espacio y el tiempo de cada uno de los microorganismos que la componen. Se ilustra el uso de INDISIM con el estudio del crecimiento de *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* en la elaboración del yogur.

Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/142/179.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/142/179.htm)  
Extensión aproximada: 6 páginas

## Papel de las infecciones virales en el asma



Nikolaos G. Papadopoulos, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Allergy Department, 2<sup>nd</sup> Pediatric Clinic, University of Athens, Atenas, Grecia

Las infecciones virales respiratorias han sido involucradas en el origen y en las exacerbaciones de los síntomas del asma en una variedad de formas. Cada vez hay más indicios de que las

infecciones virales están estrechamente relacionadas con sibilancias en la niñez y sugieren que la bronquiolitis grave en la primera infancia puede predisponer a asma crónica infantil; por otra parte, podría representar un marcador de individuos susceptibles. Por el contrario, las infecciones leves repetidas en los primeros años brindarían un efecto protector contra la aparición de asma o atopia mediante la desviación del sistema inmunitario hacia respuestas Th1. Sin embargo, la información relacionada con esta hipótesis no es firme en lo que a virus se refiere. Por otra parte, en presencia de asma, el papel de las infecciones virales sobre las exacerbaciones está bien establecido. Varios factores, como la presencia de atopia, el momento en el que se produce la exposición y la gravedad de las infecciones, interactúan en la relación entre asma e infección. En este artículo se revisan datos recientes acerca de la participación de las infecciones virales en la aparición y progresión del asma.

Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/142/180.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/142/180.htm)  
Extensión aproximada: 10 páginas

## Tratamiento de segunda línea del cáncer colorrectal avanzado



Javier Sastre Valera, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

El irinotecán (CPT-11), como monoterapia, está considerado como el tratamiento estándar de segunda línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico en quienes fracasó una primera línea de tratamiento basado en fluoropirimidinas. Dos estudios de fase III demostraron que prolonga la supervivencia en dichos pacientes. En nuestro estudio, publicado íntegramente en *Anti-Cancer Drugs*, se estudió la combinación de irinotecán con una infusión continua prolongada de 5-fluorouracilo. Los resultados arrojan una tasa de respuestas y una supervivencia ligeramente superior a la comunicada con CPT-11, si bien no se trata de un estudio aleatorizado. Se precisan estudios controlados para sacar conclusiones definitivas y la incorporación de nuevos fármacos frente a dianas moleculares para seguir avanzando en este campo.

Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/142/181.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/142/181.htm)  
Extensión aproximada: 3 páginas

## El papel de los fármacos quimioterapéuticos capaces de atravesar la barrera hematoencefálica



Ruggero Ridolfi, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Morgagni-Pierantoni Hospital, Forlì, Italia

El tratamiento del melanoma avanzado es un serio problema para los oncólogos, ya que aproximadamente un tercio de los pacientes presentarán metástasis cerebrales, las cuales agravan considerablemente el pronóstico. Por lo tanto, con el fin de aumentar la supervivencia general, es recomendable utilizar fármacos que sean capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Desde su creación en 1998, el *Italian Melanoma Intergroup* (IMI) ha llevado a cabo ensayos clínicos para mejorar el pronóstico de los pacientes con melanoma avanzado; en esta revisión se analizan cuatro estudios, en los cuales se utilizó al menos una droga capaz de atravesar la

barrera hematoencefálica. En un estudio de fase III, en el que la quimioterapia se comparó con la bioquimioterapia, un subgrupo de pacientes recibió carmustina (BNCU) en las dos ramas de tratamiento y se obtuvo una respuesta global (RG) del 56%. Un estudio de fase II posterior con temozolomida (TMZ) e interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) mostró una RG del 12.5% en 41 pacientes, una supervivencia global (SG) de 14.7 meses y una incidencia de metástasis cerebrales del 22.5% luego de un período de seguimiento de 27 meses. En diciembre de 2002 concluyó otro estudio de fase II en el que 65 pacientes recibieron fotemustina, cisplatino (CDDP) e interleuquina-2 (IL-2) + IFN- $\alpha$  y cuyos resultados se están analizando en la actualidad. En un estudio comparativo de fase III con TMZ + CDDP + IL-2 vs. dacarbazina + CDDP + IL-2 se está evaluando la utilidad potencial de estos fármacos para prevenir la aparición de metástasis cerebrales (en abril de 2005 se incluyeron 65 de los 142 pacientes planeados). En el futuro, el IMI se comprometerá a continuar la búsqueda de alternativas terapéuticas para mejorar el pronóstico desfavorable de los pacientes con melanoma avanzado, especialmente en relación con las metástasis cerebrales.

Artículo completo: [www.siiic.info/saludiciencia/142/182.htm](http://www.siiic.info/saludiciencia/142/182.htm)  
Extensión aproximada: 12 páginas

### Exposición prenatal a hormonas endógenas y exógenas, y riesgo de cáncer testicular



Paul B. English, Columnista Experto de SIIIC  
Institución: Environmental Health Investigations Branch, California Department of Health Services, Oakland, EE.UU.

El cáncer testicular es una neoplasia infrecuente; sin embargo, la información disponible indica que en todo el mundo se incrementó en un 60% y que, en la actualidad, es el cáncer más frecuente en los hombres jóvenes de raza blanca. La exposición a hormonas exógenas o a factores que interfieren con el sistema endocrino (como los estrógenos de indicación médica, los pesticidas y los ftalatos) durante el embarazo se asoció con criptorquidia (el factor de riesgo más importante conocido para el cáncer testicular), tanto en estudios sobre animales como en humanos. Con el fin de investigar el efecto del retraso de crecimiento, el embarazo pretérmino y los marcadores de exposición a estrógenos endógenos, comparamos 1 645 casos del *California Cancer Registry* con sus respectivos certificados de nacimiento y seleccionamos 4 445 controles. Mediante análisis de regresión logística múltiple condicional hallamos que los neonatos con retraso de crecimiento tenían 2.7 veces más probabilidades de padecer seminoma testicular en comparación con los que no tenían retraso de crecimiento. También hallamos que cada año de incremento en la edad materna se asocia con aumento del 3% en el riesgo de cáncer testicular de la progeñe; las mujeres primíparas o aquellas con escasa cantidad de hijos tuvieron mayor riesgo, en comparación con las múltiparas con muchos hijos. Debido a que el retraso de crecimiento intrauterino ha sido propuesto como uno de los factores de riesgo más constantes para la criptorquidia y las hipospadias, posiblemente exista exposición común relacionada con estos aspectos, el retraso de crecimiento y el cáncer testicular.

Artículo completo: [www.siiic.info/saludiciencia/142/183.htm](http://www.siiic.info/saludiciencia/142/183.htm)  
Extensión aproximada: 9 páginas

### Avances en la utilización de taxanos en la terapia adyuvante del cáncer de mama



Jean-Marc Nabholz, Columnista Experto de SIIIC  
Institución: Breast Cancer Research Institute, Valojouix, Francia

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de los países desarrollados. La quimioterapia sistémica contribuyó a mejorar en forma sorprendente la supervivencia global de las pacientes tratadas por cáncer de mama invasor, en estadio temprano. Entre los nuevos agentes

quimioterapéuticos recientemente introducidos, los taxanos han surgido como los compuestos más potentes desde los regímenes con antraciclinas. Ambos taxanos disponibles (paclitaxel y docetaxel) demostraron una actividad importante y un impacto en la supervivencia de esta población, pero presentan algunas diferencias significativas en términos del perfil preclínico y principalmente en las características clínicas. En la práctica clínica, los taxanos constituyen uno de los tratamientos adyuvantes convencionales para las pacientes con cáncer de mama y compromiso ganglionar, utilizados como quimioterapia secuencial o en combinación con antraciclinas. Esta revisión se concentra en los datos disponibles acerca del papel de los taxanos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama.

Artículo completo: [www.siiic.info/saludiciencia/142/184.htm](http://www.siiic.info/saludiciencia/142/184.htm)  
Extensión aproximada: 21 páginas

### Valor de la prueba de hidrógeno espirado en enfermedades del aparato digestivo



Ramón Baños Madrid, Columnista Experto de SIIIC  
Institución: Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, Murcia, España

Muchos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o síndrome de intestino irritable (SII) sin evidencia de malabsorción de lactosa evitan tomar productos lácteos. El objetivo de este trabajo es evaluar la frecuencia de malabsorción de lactosa en pacientes con patologías muy prevalentes de aparato digestivo. Se estudia la frecuencia de malabsorción de lactosa en 50 pacientes con SII, 42 pacientes con EII y 25 controles sanos, se realiza prueba de hidrógeno espirado para evaluar dicha malabsorción. Se observó malabsorción de lactosa en 12/50 (24%) pacientes con SII, en 7/42 (16.6%) pacientes con EII y en 5/25 (20%) sujetos control. No se aprecia una frecuencia significativamente mayor de malabsorción en pacientes con SII o EII que en controles sanos, por lo que no debe generalizarse la supresión de los lácteos en la dieta de estos enfermos.

Artículo completo: [www.siiic.info/saludiciencia/142/185.htm](http://www.siiic.info/saludiciencia/142/185.htm)  
Extensión aproximada: 4 páginas

### El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, luego del aborto



Päivi Pakarinen, Columnista Experta de SIIIC  
Institución: Department of Obstetrics and Gynecology, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finlandia

Luego de la terminación del embarazo, las mujeres suelen estar motivadas para utilizar un método anticonceptivo seguro, eficiente y principalmente de acción prolongada. La colocación de un dispositivo intrauterino (DIU) inmediatamente después del aborto ofrece varias ventajas. Las mujeres se encuentran en un ambiente estéril, deberían haber recibido asesoramiento antes del aborto y además no sienten dolor durante el procedimiento porque se encuentran anestesiadas. Sin embargo, la inserción inmediata del DIU luego del aborto conlleva ciertos riesgos que deben ser considerados. El riesgo de expulsión espontánea podría aumentar debido a que el canal cervical se encuentra dilatado, además podría haber un mayor riesgo de infección, especialmente si el útero no es evacuado adecuadamente luego de la aspiración, o si existe una infección no tratada en el canal cervical. Recientemente informamos sobre la utilización del sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel (SIU-LNG) luego del aborto. Este artículo evalúa la seguridad y la eficacia de la inserción del SIU-LNG luego del aborto inducido, según estudios recientes. También se brindan instrucciones especiales para la práctica clínica.

Artículo completo: [www.siiic.info/saludiciencia/142/186.htm](http://www.siiic.info/saludiciencia/142/186.htm)  
Extensión aproximada: 7 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](http://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.

## Participación de la proteasa EhCP112 en la virulencia de *Entamoeba histolytica*

Mario Rodríguez\*

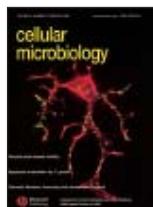
describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Cellular Microbiology* 7(2):221-232, 2005

México, DF, México (especial para SIIC):

La citopatogenicidad de *Entamoeba histolytica* se divide en tres eventos: adhesión, citólisis y fagocitosis. La identificación y caracterización de las moléculas que participan en estos eventos es de vital importancia para entender los mecanismos moleculares que desarrolla el parásito para dañar al huésped y, entonces, diseñar nuevas estrategias de control contra la amebiasis. Una de estas moléculas es el complejo EhCPADH, el cual está compuesto por dos polipéptidos, una cisteína proteasa (EhCP112) y una adhesina (EhADH112). Trabajos anteriores mostraron que EhADH112 es una molécula que utiliza *E. histolytica* para adherirse a las células blanco y que puede ser un candidato para el desarrollo de una vacuna contra la amebiasis.

En este trabajo caracterizamos las propiedades biológicas del péptido EhCP112. Para ello utilizamos la expresión del polipéptido en bacterias *Escherichia coli*, determinamos la localización subcelular de la proteína nativa y analizamos su expresión en mutantes deficientes en virulencia. Inicialmente clonamos en los vectores de expresión pRSET y ptrHis (Invitrogen) tres diferentes fragmentos del gen Ehcp112: i) el gen completo que codifica un péptido señal, un propéptido que tiene que ser procesado proteolíticamente para que la enzima sea activa y la enzima madura; ii) un fragmento del gen que codifica el propéptido y la enzima madura, y iii) el fragmento que codifica solamente la enzima madura.

Las dos primeras construcciones fueron expresadas en las bacterias, mientras que la tercera, probablemente por su toxicidad para las bacterias, no pudo ser expresada. Al determinar la actividad proteolítica de las proteínas recombinantes en geles de sustrato, encontramos que sólo el péptido generado por la segunda construcción tuvo actividad. Esta proteína recombinante (rEhCP112) tuvo fuerte actividad proteolítica contra



azocaseína y gelatina. La purificación de la proteína recombinante permitió entonces su caracterización bioquímica. Esta caracterización mostró que: i) rEhCP112 tiene actividad contra células epiteliales y contra sustratos encontrados en el tejido del huésped, como fibronectina, colágeno tipo I y hemoglobina; y ii) la actividad de EhCP112 se conserva en un amplio rango de temperatura y de pH, lo cual sugiere que puede estar activa en diferentes tejidos del huésped. Para localizar subcelularmente la proteína nativa se generaron anticuerpos contra la proteína recombinante, estos anticuerpos identificaron la proteína nativa en la membrana de los trofozoitos amebianos. Además, nuestros experimentos indicaron que el complejo EhCPADH también es secretado al medio de cultivo. Por otra parte, encontramos que una mutante deficiente en la producción de abscesos hepáticos en animales de experimentación expresa pobremente el complejo EhCP112, en comparación con los trofozoitos muy virulentos. Todos estos resultados sugieren que EhCP112 puede ser una enzima con participación activa en la patogenicidad de *E. histolytica*.

MR

Información adicional en: [www.siicsalud.com/dato/dat046/05d07017.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/05d07017.htm)

La edición en papel de *Cellular Microbiology* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2004. La revista es indizada en SciSearch, ISI Alerting Services, Current Contents/Clinical Medicine, **SIIC Data Bases**. [www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas\\_C.htm#Cellular Microbiology](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_C.htm#Cellular%20Microbiology)

\*MR se desempeña en el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, México, DF, México.

## Caracterización de ciclos de estimulación ovárica con inhibidor de la aromatas

Armando Cortínez Castro\*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Fertility and Sterility* 83(1):110-115, 2005

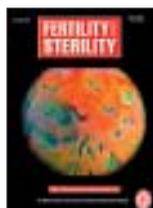
Santiago, Chile (especial para SIIC):

En el manejo de la pareja infértil, una de las situaciones más comunes a enfrentar es la búsqueda del aumento de la fecundidad en mujeres ovulatorias que van a someterse a inseminación intrauterina. Las terapias disponibles actualmente para la estimulación ovárica son los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (clomifeno y tamoxifeno) y las gonadotropinas inyectables. La primera opción se caracteriza por su seguridad y bajo costo, pero existen dudas respecto de su real eficacia y posibles efectos adversos sobre el endometrio y el moco cervical. Las gonadotropinas implican un riesgo mayor de hiperestimulación ovárica y tienen un costo elevado.

Recientemente se describió que el uso de letrozol, un inhibidor de la aromatas podría inducir estimulación ovárica moderada.

Considerando la ausencia de estudios que caractericen el uso de letrozol en la mujer ovulatoria se diseñó esta investigación para la cual se reclutó a 8 mujeres ovulatorias infértiles que fueron evaluadas con estudio hormonal, seguimiento ecográfico y biopsia de endometrio durante la fase lútea media (ventana de implantación) por 2 ciclos menstruales. El primer ciclo estudiado fue un ciclo menstrual espontáneo. Durante el siguiente ciclo se administró letrozol 5 mg/día durante los días 3 a 7.

En los ciclos tratados se observó un aumento significativo del número de folículos ovulatorios (promedio 2), con mayor diámetro folicular en el momento de la ovulación, ruptura folicular espontánea y endometrio morfológicamente normal de igual grosor que el ciclo control. El perfil hormonal posterior al tratamiento con inhibidor de la aromatas se caracterizó por un aumento transitorio de la hormona luteinizante (LH), elevación de los andrógenos (testosterona y androstenediona), con niveles normales de estradiol (para un



ciclo monofolicular) y aumento de los niveles de progesterona. El estudio de las biopsias endometriales mostró que el total de los endometrios tratados se encontraba histológicamente en fase, mientras que esto sólo se encontró en la mitad de los endometrios controles. La presencia de pinópodos a la microscopía electrónica de barrido, que han sido relacionados con una adecuada receptividad endometrial durante el período de ventana de implantación, fue constatada en el total de las muestras obtenidas tanto en ciclos controles como tratados.

En conclusión, este estudio demuestra que en mujeres ovulatorias infértiles el uso de letrozol durante la fase folicular inicial induce estimulación ovárica moderada que se asocia a niveles de estradiol equivalentes a un ciclo monofolicular, y con características endometriales favorables para la implantación embrionaria.

A conocimiento de los autores ésta es la única publicación que evalúa el efecto de esta terapia sobre el endometrio.

ACC

Información adicional en: [www.siicsalud.com/dato/dat046/05d07016.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/05d07016.htm)

La edición en papel de *Fertility and Sterility* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2003. La revista es indizada en Biosis, Chemical Abstracts, Current Contents, Embase, Index Medicus, Nutrition Abstracts, Science Citation Index, **SIIC Data Bases**. [www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas\\_FGH.htm#Fertility & Sterility](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_FGH.htm#Fertility%20Sterility)

\*ACC se desempeña en el Instituto de Investigación Materno-Infantil, Santiago, Chile.

## Triatomíneos e doença de Chagas

Marli Maria Lima\*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 99(3):263-267, 2004

Río de Janeiro, Brasil (*especial para SIIC*):

Dados recentes da Organização Mundial de Saúde informam que varias doenças parasitárias poderão ser eliminadas ou mesmo erradicadas em futuro próximo. Dentre essas, a OMS inclui doença de Chagas. De fato, a partir da década de 1990, houve significativo avanço no controle dessa doença, após a eliminação do principal vetor *Triatoma infestans* nos países do Cone Sul. Esse triatomíneo nativo dos Andes bolivianos foi introduzido no Brasil, Argentina e Uruguai, onde se dispersou e se adaptou às moradias, tornando-se completamente domiciliado e antropolítico, ficando vulnerável aos inseticidas químicos, o que tornou possível o seu controle, após programa conjunto e bem elaborado entre esses países. A transmissão chagásica por meio da transfusão sanguínea também foi drasticamente reduzida, após o surgimento da síndrome de imunodeficiência adquirida (aids), quando os bancos de sangue passaram a fazer rigoroso controle do sangue coletado. Porém, várias outras espécies de triatomíneos autóctones, presentes nos países onde a doença ocorre, podem transmitir *Trypanosoma cruzi*, uma vez que esse protozoário sanguíneo de vida intracelular continua circulando entre triatomíneos e animais silvestre.

A doença de Chagas, ou tripanossomíase americana é, basicamente, uma endemia rural de populações pobres e de pouca cultura, que vivem em casebres onde os triatomíneos se domicíliam com relativa facilidade. E os triatomíneos silvestres cada vez mais invadem os peridomicílios, tendendo a se tornarem domiciliados, devido aos desmatamentos descontrolados associados à baixa qualidade dos domicílios existentes nas áreas endêmicas e ao modo de vida das populações humanas ali existentes. No Brasil, espécies nativas, como *T. brasiliensis*, *P. megistus* e *T. pseudomaculata*, entre outras, cada vez mais antropofílicas, podem voltar a invadir os domicílios, após algum tempo sem controle efetivo e restabelecer a transmissão da doença em um prazo relativamente curto.

A presença de triatomíneos no Estado do Ceará, Brasil, há muito tem sido descrita e a cidade de Jaguaruana, situada na região leste do Estado, tem registrado altos índices de infestação e de infecção desses insetos por *T. cruzi*, o que comprova levantamento realizado no período de novembro de 2000 a abril de 2002, em quatro localidades da zona rural do município. Juntas as quatro localidades estudadas (Coberto, Currais do Felipe, Figueiredo e Figueiredo do Bruno) apresentaram 158 domicílios. A maioria dos domicílios era construída com tijolos cobertos com reboco e tetos de



telhas, porém, 33% eram de taipa e 7.5% mistas (tijolos e taipa). Cento e vinte e dois domicílios apresentavam anexos permanentes, como galinheiros, chiqueiros e currais e 49 apresentavam anexos temporários como montes de madeira (lenha), telhas ou tijolos. Dez por cento dos anexos permanentes eram construídos juntos às casas e a até 20 m de distância. As paredes dos anexos eram construídas com troncos e palmas de carnaubeira, cobertos com telhas, que, juntamente com a disponibilidade de alimento, devido a grande quantidade de animais domésticos e sinantrópicos circulando nas áreas, favorecem o estabelecimento de colônias de triatomíneos. No período da pesquisa, foram capturados 3 082 triatomíneos, entre *Triatoma brasiliensis*, *T. pseudomaculata* e *Rhodnius nasutus*, dos quais 255 nos intradomicílios; 2 414 nos peridomicílios e 413 em ambientes silvestres. O exame de 1 773 exemplares mostrou que 302 estavam infectados com *T. cruzi*. A localidade de Currais do Felipe mostrou taxas de infecção superior a 20% nos triatomíneos provenientes de todos os ambientes de captura.

Os resultados da pesquisa indicam que as localidades rurais estudadas apresentam todos os fatores ecológicos favoráveis para o desenvolvimento de colônias de triatomíneos, muitos destes com altos índices de infecção por *T. cruzi*. Mostram também que os órgãos de vigilância do Brasil devem estar atentos à domiciliação de espécies autóctones, que representam alto risco de infecção para habitantes das regiões afetadas. Por fim, sugerem que a afirmativa de que a doença está controlada no país deve ser feita com cautela.

MML

Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/dat046/05n01020.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat046/05n01020.htm)

La edición en papel de *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2003. La revista es indizada en Biological Abstracts, Current Contents, Life Sciences, Entomology Abstracts, Excerpta Medica, Helminthological Abstracts, Index Medicus, Index Medicus Latino-Americano, Literatura Latino-Americana, LILACS, Microbiology Abstracts, Protozoological Abstracts, Review of Applied Entomology, Science Citation Index, **SIIC Data Bases**, Tropical Diseases Bulletin and Zoological Abstracts. [www.sicisalud.com/tit/pp\\_distinguidas\\_KLM.htm#Memorias do Instituto Oswaldo Cruz](http://www.sicisalud.com/tit/pp_distinguidas_KLM.htm#Memorias%20do%20Instituto%20Oswaldo%20Cruz)

\*MML se desempeña en la Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

## La actitud ante el paciente azoospermico: la visión del urólogo

José Angel Delgado Martín\*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Archivos Españoles de Urología* 57(9):1021-1033, 2004

Madrid, España (*especial para SIIC*):

Desde que en 1992 se consiguió la primera gestación tras ICSI, el tratamiento y el pronóstico del factor masculino grave de la infertilidad ha cambiado de forma radical. El presente trabajo persigue aportar una revisión del tema desde la perspectiva actual del urólogo y del andrólogo.

En la comunicación se revisan brevemente los tipos de azoospermias y las técnicas diagnósticas que empleamos en la actualidad y se expone el algoritmo diagnóstico que empleamos en nuestro centro para el manejo de la azoospermia. Revisamos las técnicas de recuperación espermática así como del tratamiento quirúrgico de la azoospermia obstructiva.

Se le dedica atención especial a las alteraciones genéticas en los pacientes azoospermicos. En los países desarrollados cerca de un 1% de las gestaciones se consiguen mediante técnicas de reproducción asistida y las alteraciones genéticas de los nacidos mediante ciclos ICSI se incrementaron a un 1.6%, es decir tres veces más que en la población general; parece que este aumento no está relacionado con la técnica en sí, sino con la selección de los pacientes a los que se les indica. El conocimiento de la existencia de estas alteraciones genéticas en azoospermicos nos llevará en algunos casos a no intentar técnicas de reproducción asistida, o al asesoramiento genético y diagnóstico preimplantacional. Las alteraciones genéticas son diez veces más frecuentes en los pacientes azoospermicos comparados con los varones fértiles.

La realización del cariotipo mitótico debe de ser rutinario en pacientes azoospermicos secretores. Existen otras técnicas que desgraciadamente por su complejidad no pueden ser implantadas de forma rutinaria en la clínica diaria, como son los estudios de meiosis en biopsia testicular o el análisis de los cromosomas espermáticos mediante hibridación *in situ* con fluorescencia,



o técnicas de PCR para la detección de mutaciones puntuales, como es el caso de la mutación del gen de la fibrosis quística. Existen alteraciones como las deleciones del brazo largo del cromosoma Y, que producen varones fenotípicamente normales pero azoospermicos. En estos casos, si se logra la gestación y el hijo es varón, éste también será azoospermico.

La azoospermia es una patología de reciente actualidad, que presenta un presente cambiante, debido fundamentalmente al avance de las técnicas diagnósticas y sobre todo a las nuevas terapias de reproducción asistida. Existen prometedoras líneas de futuro como la espermatogénesis *in vitro* a partir de células precursoras y el autotrasplante de células germinales criopreservadas en pacientes sometidos a radioquimioterapia.

La azoospermia, tanto obstructiva como secretora, tenía no hace muchos años un pronóstico sombrío, hoy en día un porcentaje elevado de los varones azoospermicos pueden resolver su problema de infertilidad, y las nuevas líneas de investigación hacen prever un futuro aun mucho más esperanzador.

JADM

Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/dat045/05914004.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat045/05914004.htm)

La edición en papel de *Archivos Españoles de Urología* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2003. La revista es indizada en Índice Médico Español, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud, Medline/Index Medicus, Biosis, Embase/Excerpta Médica, Data Base II, Bulletin Signalétique, Referatiyny Zhurnal, **SIIC Data Bases**. [www.sicisalud.com/tit/pp\\_distinguidas\\_A3.htm#Arch Esp Urol](http://www.sicisalud.com/tit/pp_distinguidas_A3.htm#Arch%20Esp%20Urol)

\*JADM se desempeña en el Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

## Aplicación de modelos de proyección de riesgos en la estimación del detrimento de programas de cribado mamográfico

Miguel Ramos Pascual\*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Physics in Medicine and Biology* 50:505-520, 2005

Valencia, España (especial para SIIC):

El cáncer de mama es un cáncer de alta incidencia, es una enfermedad bien conocida, tiene un período detectable sólo por mamografías y, por último, el tratamiento es eficaz en fases iniciales del desarrollo, por lo que reúne los requisitos para ser objeto de un programa de prevención precoz. Sin embargo, el uso de radiaciones ionizantes durante la realización de las mamografías conlleva un riesgo sobre las mujeres sometidas a estudio. El Protocolo Europeo de Dosimetría en Mamografía establece los criterios y procedimientos de calidad en esta clase de prácticas.<sup>1</sup> Aunque el riesgo de inducir un cáncer es muy bajo, comparado con la incidencia natural, no puede despreciarse. Por tanto, es indispensable valorar los riesgos y beneficios que pueden producir los programas de detección temprana.

La dosis media en tejido glandular es el parámetro más adecuado para estimar el riesgo en exposiciones de la mama.<sup>2</sup> Mediante la simulación con métodos de Monte Carlo es posible determinar la dosis absorbida en este tipo de prácticas, junto con parámetros del mamógrafo (calidad del haz, voltaje, carga del tubo) y de la mujer (espesor de compresión de la mama, glandularidad).<sup>3-4</sup> El código de Monte Carlo MCNP se ha utilizado para estimar la dosis absorbida en la mama en diversas exposiciones.<sup>5</sup> Se han obtenido las distintas funciones para determinar el exceso relativo de riesgo de incidencia y mortalidad de cáncer de mama a partir del seguimiento publicado de distintos casos de grupos poblacionales expuestos a radiaciones ionizantes. Entre estos modelos de riesgo destaca la exposición a radiaciones ionizantes debido a las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki.<sup>6</sup> Una vez determinado el exceso relativo de riesgo (ERR), éste se transporta a la población objetivo del Programa de Prevención del Cáncer de Mama de la Comunidad Valenciana (PPCMCV).

Toda la metodología fue implementada en la herramienta Screenrisk, basada en Matlab, con el fin de unificar y facilitar los cálculos. Mediante esta aplicación es posible calcular el riesgo total del programa en un período determinado de tiempo y el riesgo acumulado de una mujer que acude a todas las citas del programa. Se tomaron tres muestras representativas de la población que acudió al PPCMCV entre 2001 y 2003 para realizar la



estimación del riesgo mediante Screenrisk, obteniendo resultados para cada uno de los modelos de riesgo considerados. Después de la aplicación a los datos reales, Screenrisk muestra valores inferiores a 7.6 cánceres inducidos por cada 100 000 mujeres y año que acuden al programa de prevención, mientras que la tasa de detección en el programa durante los años 2001-2003 fue de 3 por cada mil mujeres.

Para una mujer que acude a todas las citas del programa, la probabilidad de morir debido a un cáncer radioinducido es menor de  $6 \cdot 10^{-4}$ , mientras que la tasa natural de mortalidad debida a esta causa en la población valenciana del grupo objetivo es de  $9.2 \cdot 10^{-3}$ .

Esta aplicación podría emplearse en otro tipo de exposiciones, tanto médicas como de otro tipo. Los resultados de riesgo obtenidos para el PPCMCV verifican que el programa está justificado desde el punto de vista de la relación riesgo-beneficio de las mujeres que acuden a los programas de prevención.

Para una mejora y optimización de los métodos resulta imprescindible la realización de controles de calidad y seguimiento de los procedimientos en este tipo de programas de prevención.

MRP

Información adicional en: [www.siicsalud.com/dato/buscador/05o11028.htm](http://www.siicsalud.com/dato/buscador/05o11028.htm)

La edición en papel de *Physics in Medicine and Biology* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en diciembre de 2003. La revista es indizada en Inspec Information Services, Chemical Abstracts, Biosis Previews/Biological Abstracts, Engineering Index/Ei Compendex, Embase/Excerpta Medica, Pascal Database, Article@Inist, ISI (SciSearch, ISI Alerting Services, Science Citation Index, Current Contents/Life Sciences), Index Medicus/Medline, Viniti Abstracts Journal, **SIIC Data Bases**.

[www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas\\_P.htm#Physics in Medicine & Biology](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_P.htm#Physics%20in%20Medicine%20&%20Biology)  
\* MRP se desempeña en la Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España.

## Novos benefícios das estatinas em idosos

Eduardo Silva\*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Jornal Brasileiro de Medicina*, 88:10-18, 2005

Brasilia, Brasil (especial para SIIC):

As estatinas são drogas que inibem uma enzima participante do processo de biossíntese do colesterol endocelular, resultando, em última instância, na diminuição dos níveis de colesterol circulante no plasma e indicadas, classicamente, para o tratamento da dislipidemia.

Já se encontra bem definido o papel das estatinas na prevenção primária e secundária da doença aterosclerótica coronariana, trazendo grande impacto na morbi-mortalidade cardiovascular. São drogas que, pelas suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e anti-proliferativas, atuando na disfunção endotelial, parecem ter um papel importante na prevenção e tratamento da insuficiência cardíaca. Também alvo de muito interesse, já se reconhece seu papel em prevenir o acidente vascular cerebral (especificamente o evento isquêmico) não se sabendo ainda se o efeito protetor se dá pela redução dos níveis de colesterol ou por outros mecanismos pleiotrópicos. Acompanhada de evidências observa-se que a prevalência da doença de Alzheimer e outras demências é significativamente menor em idosos que fazem uso dessas substâncias, da mesma forma que, por mecanismos ainda não bem esclarecidos, seu uso tem sido implicado no aumento da densidade mineral óssea de mulheres menopausadas, prevenindo a osteoporose.



Assim sendo, diante de investigações e evidências, novos papéis têm sido atribuídos à essa classe de medicamentos que se destinavam, primariamente, ao simples controle dos níveis de colesterol e inúmeros benefícios, particularmente a indivíduos idosos, são descobertos a cada dia, listados a seguir:

- 1- Prevenção e tratamento da insuficiência cardíaca.
- 2- Prevenção do acidente vascular cerebral (particularmente o evento isquêmico).
- 3- Prevenção da doença de Alzheimer e outras demências.
- 4- Prevenção de osteoporose em mulheres menopausadas

Sendo alguns desses benefícios ainda não elucidados quanto ao mecanismo de ação da droga novos estudos são necessários para confirmação e melhor compreensão dos fenômenos.

ES

Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat046/05n01021.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/05n01021.htm)

La edición en papel de *Jornal Brasileiro de Medicina* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2003. La revista es indizada en **SIIC Data Bases**. [www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas\\_J.htm#J Bras Med](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_J.htm#J%20Bras%20Med)

\*ES se desempeña en la Universidade Catolica de Brasilia, Brasilia, Brasil.

## Una causa infrecuente de acromegalia

María Luisa Isidro\*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en  
*Journal of Endocrinological Investigation* 28(2):162-165, 2005

La Coruña, España (especial para SIIC):

En más del 95% de los casos la acromegalia se debe a la hipersecreción de GH por un adenoma hipofisario. La hipersecreción de GHRH sólo es la causa del 0.5% de los casos de acromegalia. Los tumores intracraniales secretores de GHRH son extremadamente raros y sólo se han comunicado unos pocos casos bien documentados. Las características clínicas de la acromegalia debida a un tumor intracranial secretor de GHRH son indistinguibles de las de los pacientes con "acromegalia clásica". En el caso de los gangliocitomas intraselares, ni siquiera los hallazgos hormonológicos ayudan a hacer el diagnóstico correcto, que sólo puede hacerse tras el estudio histológico.

Nuestra paciente, de 66 años, nos fue remitida desde el Servicio de Reumatología donde consultó por artralgias y aumento progresivo del tamaño de manos y pies desde hacía aproximadamente 15 años. La paciente era hipertensa, pero no tenía otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés. En la exploración física la paciente presentaba hábito acromegálico franco. Los niveles de IGF-1 eran de 2 488 µg/l (v.n. 55-212). La GH basal era de 10.4 µg/l y no se suprimía tras la sobrecarga oral de glucosa. El resto del estudio hormonal basal, incluida la PRL, era normal. En la resonancia del área hipotálamo-hipofisaria se observó la presencia de una masa sólida de 2 x 1.8 x 1.2 en la región yugoesfenoidal, que se extendía al seno esfenoidal.

La silla turca estaba aumentada de tamaño y parcialmente vacía, con un resto de glándula hipofisaria de aspecto normal en el suelo selar. La agudeza visual, campimetría y fondo de ojo fueron normales. La paciente recibió tratamiento con lanreótido durante 8 meses, aumentando la dosis progresivamente hasta 90 mg/28 d. Con este tratamiento los niveles de GH e IGF-1 disminuyeron, sin llegar a normalizarse. El tamaño tumoral no se modificó. Se decidió tratamiento quirúrgico, vía transcraneal.



El diagnóstico histopatológico fue de gangliocitoma y no se identificaba tejido adenohipofisario en el material resecaado. La tinción inmunohistoquímica de las células ganglionares fue negativa para PRL, GH, somatostatina y ACTH y positiva para GHRH.

Aunque los niveles de GH e IGF-1 disminuyeron significativamente después de la cirugía, persiste la hipersecreción hormonal (GH 3.4, IGF-1 689). En la actualidad la paciente está siendo tratada con lanreótido, 120 mg/28 d.

En resumen, presentamos un caso bien documentado de gangliocitoma intracranial secretor de GHRH, asociado a silla turca parcialmente vacía, una causa de acromegalia extremadamente infrecuente. En este caso, los datos radiológicos atípicos deberían habernos hecho sospechar que la causa de la acromegalia no era un adenoma hipofisario. Este caso clínico debe ayudarnos a recordar que, excepcionalmente, la acromegalia se debe a otras etiologías.

MLI

Información adicional en: [www.siicsalud.com/dato/dat046/05n01024.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/05n01024.htm)

La edición en papel de *Journal of Endocrinological Investigation* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2003. La revista es indizada en Current Contents, Index Medicus, Excerpta Medica, Biosis, **SIIC Data Bases** y Chemical Abstracts.

[www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas\\_J.htm#Journal of Endocrinological Investigation](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_J.htm#Journal of Endocrinological Investigation)

\*MLI se desempeña en el Hospital Juan Canalejo, La Coruña, España.

## Aplicación de una prueba de estrés oxidativo para evaluar capacidad fecundante masculina

Beatriz Reina Bouvet\*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en  
*Archivos Españoles de Urología* 57(5)533-537, 2004

Rosario, Argentina (especial para SIIC):

Efecto del estrés oxidativo sobre la membrana espermática y la respuesta inmune en semen. Los espermatozoides contienen en su membrana plasmática alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados, por lo que son vulnerables al ataque de las especies reactivas de oxígeno (ROS), cuya acción involucra la peroxidación de los ácidos grasos no saturados produciendo cambios en la fluidez de la misma que alteran profundamente el comportamiento espermático. Si bien el gameto masculino posee sistemas que la protegen de la acción de las ROS, un desequilibrio entre agentes prooxidantes y antioxidantes produce lo que se denomina estrés oxidativo (EO), que puede medirse mediante bioensayos, entre los que se encuentra el test MOST.<sup>1</sup> La integridad y funcionalidad de la membrana plasmática son esenciales para la viabilidad y los cambios fisiológicos necesarios para el proceso de fertilización, los anticuerpos antispermáticos alteran su permeabilidad afectando la movilidad y la capacidad fértil. Los macrófagos participan en el inicio de la respuesta inmune como célula presentadora de antígenos y en la fase efectora como célula citotóxica, además de sus funciones moduladoras mediante la liberación de citoquinas. En una población de pacientes infértiles se estudió el estrés oxidativo y su efecto sobre la membrana espermática y la respuesta inmune humoral y celular.

Se trabajó con muestras de semen de 42 pacientes que consultaron por infertilidad en los hospitales escuela de la Universidad Nacional de Rosario (Argentina), Hospital Centenario de Rosario y HEEP en Granadero Baigorria, a los que se efectuó espermograma según normas de la OMS,<sup>2</sup> y se seleccionaron 25 que no presentaran aglutinación ni hiperviscosidad.

El EO se evaluó con la prueba MOST (*modified sperm stress test*) midiendo el decaimiento de la movilidad en espermatozoides recuperados de *swim-up* e incubados durante 4 horas en baño de María a 40°C (MOST = mov. final/mov. inicial). La membrana espermática se estudió con la prueba hipoosmótica (THO) que mide la capacidad de los espermatozoides con membrana anatómica y funcionalmente intacta de incorporar agua, al ser incubados en medio hipoosmótico. La respuesta inmune humoral, anticuerpos antispermáticos (AAE), se evaluó mediante un método de aglutinación mixta utilizando un kit TAC II elaborado por nuestro equipo de



trabajo y validado ante Mar-Screen.<sup>3</sup> Para evaluar la respuesta inmune celular se determinó concentración de macrófagos aplicando tinción rojo neutro.

De las 25 muestras seleccionadas, hubo 18 (72%) con MOST anormal (< 0.39): de ellas, 14 (77.7%) presentaban AAE y 10 (55.5%) concentración de macrófagos aumentada (> 600 000/ml de semen); también en 14 (77.7%) muestras el THO estaba alterado (< 60% espermatozoides con colas hinchadas).

La evaluación estadística (chi al cuadrado) reveló asociación estadísticamente significativa entre: concentración de macrófagos aumentada y MOST anormal (p < 0.01); entre THO alterado y MOST anormal (p < 0.02). En todas las muestras que presentaban AAE se hallaron valores de MOST anormal (p < 0.001).

Cuando se interpreta un espermograma para predecir fertilidad potencial la movilidad progresiva es una de las características relevantes. Los mecanismos involucrados en ella son complejos, requieren una estructura espermática adecuada y características metabólicas apropiadas de los gametos. El EO altera la movilidad y la capacidad fecundante.

El MOST revela los efectos deletéreos que producen los peróxidos grasos sobre la función espermática. Como prueba de resistencia espermática a la lipoperoxidación, es objetivo, sencillo y de bajo costo, por lo que reúne condiciones suficientes para convertirse en una prueba predictora de fertilidad masculina.

BRB

Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat045/05914001.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat045/05914001.htm)

La edición en papel de *Archivos Españoles de Urología* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2003. La revista es indizada en Índice Médico Español, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud, Medline/Index Medicus, Biosis, Embase/Excerpta Médica, Data Base II, Bulletin Signalétique, Referatiyny Zhurnal, **SIIC Data Bases**.

[www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas\\_A3.htm#Arch Esp Urol](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_A3.htm#Arch Esp Urol)

\*BRB se desempeña en la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina.

● Caso clínico

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.

## Experiencia con bosentán en el síndrome de Eisenmenger



Angela Flox Camacho

Unidad de Hipertensión Pulmonar, Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

### ■ Introducción

Los pacientes con hipertensión pulmonar y síndrome de Eisenmenger constituyen un subgrupo especial. El bosentán, un antagonista de los receptores de endotelina de administración oral, demostró mejorar la clase funcional y calidad de vida de estos pacientes. Describimos nuestra experiencia con bosentán, a largo plazo, en una paciente con síndrome de Eisenmenger.

### ■ Caso clínico

Mujer de 28 años que consultó en el servicio de Urgencias de nuestro hospital por fiebre, odinofagia y tos. Tenía diagnóstico de comunicación interventricular con hipertensión pulmonar (HTP) grave desde los 13 meses. Ingresa en la Unidad de Hipertensión Pulmonar para estudio. Como antecedente se le había realizado un estudio hemodinámico que demostró HTP grave a nivel sistémico por aumento de resistencias arteriales: presión sistólica en arteria pulmonar (AP), 118 mm Hg; diastólica, 72 mm Hg y media, 88 mm Hg; saturación en AP, 67% y sistémica de 87%. Al no descender las resistencias pulmonares con oxigenoterapia al 100%, se consideró a la paciente no subsidiaria de cirugía.

A los 11 años, fue valorada en Harefield (Inglaterra) para trasplante cardiopulmonar, siendo desestimada por escoliosis grave, no corregida.

A la anamnesis, refería desde la infancia disnea compatible con clase funcional II de la NYHA, sin clínica de insuficiencia cardíaca derecha, síncope o palpitaciones, con cianosis intensa, central y periférica. En ocasiones sufría episodios de hemoptisis de escaso volumen así como frecuentes infecciones respiratorias. Esta situación le había permitido mantener una calidad de vida que ella consideraba aceptable, habiendo realizado estudios universitarios y trabajando hasta la actualidad. En los meses previos al ingreso se produjo un lento y progresivo deterioro de clase funcional, con disnea de esfuerzos mínimos a moderados, clase III de la NYHA.

Al examen físico se encontraba afebril, bien hidratada y nutrida, con llamativa cianosis central y acra, taquipneica. Tensión arterial: 110/50 mm Hg. La presión venosa yugular estaba elevada 4-5 centímetros sobre el ángulo de Louis. La auscultación cardíaca era rítmica, con 4º tono derecho y soplo pansistólico en borde esternal izquierdo bajo y 2º tono reforzado en foco pulmonar. La auscultación pulmonar revelaba murmullo vesicular conservado, sin estertores. El abdomen era blando, depresible y no doloroso, sin masas palpables ni visceromegalias. No tenía edemas en miembros inferiores.

Tras ingresar en nuestra unidad, se realizó estudio pronóstico completo, hemodinámico y analítico, para determinar la mejor opción terapéutica.

ECG: ritmo sinusal a 90 lpm, eje derecho. Dilatación de aurícula derecha (AD) y crecimiento de ventrículo derecho (VD).

Radiografía de tórax: importante escoliosis con convexidad a la derecha, que distorsiona la silueta cardíaca. Índice cardiotorácico ligeramente aumentado. Campos pulmonares sin infiltrados ni signos de insuficiencia cardíaca. Disminución de la trama vascular periférica.

Radiografía de abdomen: importante escoliosis con convexidad hacia la izquierda.

**Participaron en la investigación:** Pilar Escribano Subías, Verónica Superviela Sánchez-Caballero, María José Ruiz Cano, Unidad de Hipertensión Pulmonar, Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Ecografía abdominal: dentro de la normalidad.

Hemograma al ingreso: hemáties, 10 200 000/mm<sup>3</sup>; hemoglobina, 20 g/dl; hematocrito, 67%; VCM, 64.6; HCM, 17.7; CHCM, 29.9; plaquetas, 162 000; leucocitos, 10 300 (neutrófilos, 82%; linfocitos, 11%; monocitos, 6%; eosinófilos, 0.2%; basófilos, 0.2%).

Hemograma al alta: hemáties, 9 570 000/mm<sup>3</sup>; hemoglobina, 18.9 g/dl; hematocrito, 67%; VCM, 70; HCM, 19.8; CHCM, 28.2; leucocitos, 5 700, con fórmula leucocitaria normal; plaquetas, 87 000.

Bioquímica: glucemia, 66 mg%; LDH, 360 U/l; creatinina, 0.82 mg%; proteínas totales, 7.92 g%; albúmina, 4.19; bilirrubina total, 1.24; GOT, 20 U/l; GPT, 16 U/l; GGT, 14 MU/l; fosfatasa alcalina, 80 U/l; sodio, 144 mEq/l; potasio, 4.4 mEq/l. Hormonas tiroideas, normales. Orina, normal.

Perfil férrico: Hierro, 57 µg/dl; ferritina, 10 ng/ml; transferrina, 429 mg/dl; TIBC, 605 µg/dl. % saturación de transferrina, 9.

Espirometría: CV, 2.64 (67% del valor teórico); VR, 0.62 (41% del valor teórico); CPT, 3.26 (60% del valor teórico); RV/CPT, 67%; FVC, 2.64 (68% del valor teórico); FEV<sub>1</sub>, 2.06 (61% del valor teórico); FEV<sub>1</sub>/FVC, 78.2 (91%); PEF, 5.91 (80.4% del valor teórico); saturación basal de oxígeno, 65%; TLCO, 5.59 (57% del valor teórico); KCO, 1.36 (75% del valor teórico). Compatible con restricción respiratoria moderada.

Gasometría arterial basal: pH, 7.42; pCO<sub>2</sub>, 31; pO<sub>2</sub>, 32; bicarbonato, 20; saturación de O<sub>2</sub>: 64%.

Ecocardiograma (figura 1): ventrículo izquierdo no dilatado (DD, 43 mm) con función sistólica normal. VD no dilatado, hipertrofiado (pared libre, 12 mm), con hipocinesia moderada. AD no dilatada. Amplia comunicación interventricular membranosa (20 mm), sin detectarse gradiente ni flujo preferencial a su través. Vena cava inferior no dilatada con colapso inspiratorio normal. AP ligeramente dilatada (24 mm). Ausencia de derrame pericárdico. Insuficiencia pulmonar moderada (II/IV). No se pudo estimar la presión sistólica pulmonar por ausencia de insuficiencia tricuspídea.

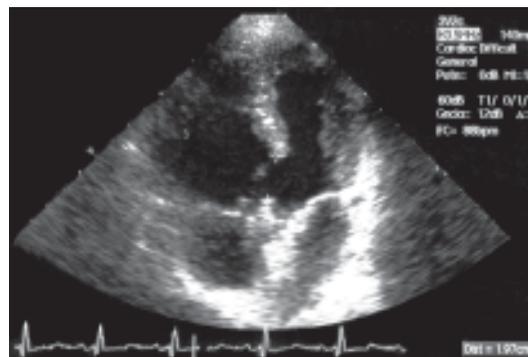


Figura 1. Plano apical: 4 cámaras donde se aprecia la presencia de amplia comunicación interventricular membranosa.

Cateterismo derecho (vía femoral derecha): saturación de O<sub>2</sub> en aorta, 70%; en AP, 75%. Presión media AD, 5 mm Hg; presión sistólica de VD, 125 mm Hg; Presión sistólica en AP, 130; diastólica, 70 y media de 95 mm Hg. La presión capilar pulmonar media era de 10 mm Hg.

Holter de 24 horas: ritmo sinusal, sin arritmias.

Prueba de los 6 minutos: 310 metros recorridos. Saturación de O<sub>2</sub> inicial del 51% y final del 35%.



Figura 2. Evolución de la distancia recorrida por nuestra paciente en la prueba de los 6 minutos.

Las pruebas descritas confirmaron la existencia de una amplia comunicación interventricular membranosa con HTP grave a nivel sistémico, característica del síndrome de Eisenmenger, presiones de llenado normales en cavidades izquierdas y derechas y buena función sistólica biventricular. Como datos de mal pronóstico destacaban la importante limitación funcional, la baja saturación de oxígeno basal y la marcada desaturación con el ejercicio, secundarias a su cardiopatía y a la presencia de restricción respiratoria moderada en el contexto de escoliosis de columna dorsolumbar.

Se plantearon a la paciente las distintas opciones terapéuticas disponibles: prostaciclina en sus diversas vías de administración (intravenosa continua, inhalada y subcutánea) versus bosentan, decidiéndose por este fármaco. La dosis inicial fue de 62.5 miligramos cada 12 horas, que toleró sin datos de compromiso hemodinámico secundario a caída de resistencias sistémicas ni desaturación arterial de oxígeno. La infección respiratoria se trató con cefuroxima. Durante el ingreso y al alta se mantuvo oxigenoterapia a 3 lpm, 16 horas diarias. Al hallarse poliglobulia importante con microcitosis asociadas a ferropenia, se indicaron suplementos orales de hierro.

La paciente continúa en nuestra Unidad su seguimiento ambulatorio, que hasta el momento es de dieciocho meses. Un mes luego de iniciar la terapia con bosentan continuaba estable, en clase III de la NYHA y saturación de O<sub>2</sub> de 63%. Las transaminasas eran normales, con lo que se duplicó la dosis de bosentan. Los controles posteriores se realizaron cada 3 meses. En cada uno se llevó a cabo evaluación clínica, hemograma y bioquímica sanguínea (perfil hepático y férrico), saturación de O<sub>2</sub> y, semestralmente, prueba de los 6 minutos y ecocardiograma transtorácico.

En los meses siguientes presenta una clara mejoría funcional subjetiva, clase II de la NYHA, de la saturación arterial de O<sub>2</sub> que llega al 77%, y de la distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos (figura 2). Los ecocardiogramas se mantienen sin cambios y las transaminasas, normales. No se aprecian otros efectos secundarios.

Tras iniciar el tratamiento con hierro, el incremento del hematócrito (hasta el 72%) con síntomas de hiperviscosidad obligó a

realizar una sangría. Posteriormente, la poliglobulia se controló sin requerir nuevas sangrías.

### Discusión

El síndrome de Eisenmenger se define como la presencia de una comunicación sistémico-pulmonar, intracardíaca o aortopulmonar, con cortocircuito bidireccional o predominante de derecha a izquierda secundario a una gran resistencia o hipertensión vascular pulmonar.<sup>1</sup> Los cambios histopatológicos en los vasos pulmonares son indistinguibles de los hallados en la HTP idiopática. El riesgo de desarrollar este síndrome depende de la localización del defecto (más frecuente en las comunicaciones intraventriculares y en el ductus arterioso persistente que en las comunicaciones interauriculares) y del tamaño del cortocircuito.<sup>2</sup>

La evolución de estos pacientes es lenta, con mejor supervivencia que la de aquellos con HTP idiopática. Entre las opciones terapéuticas disponibles, la prostaciclina demostró su eficacia en estos pacientes,<sup>3</sup> aunque no está exenta de complicaciones dada la complejidad de sus formas de administración.

El bosentan es un antagonista oral de los receptores A y B de endotelina 1, potente vasoconstrictor, cuyas concentraciones plasmáticas y receptores están aumentados en los pacientes con síndrome de Eisenmenger.<sup>4</sup> El bosentan disminuye las resistencias vasculares, crementa el gasto cardíaco y mejora la clase funcional y la capacidad de ejercicio en pacientes con HTP idiopática o asociada a enfermedades del colágeno.<sup>5,6</sup>

Se publicaron pequeñas series de pacientes con Eisenmenger gravemente sintomáticos que recibieron bosentan y, recientemente, se presentaron los resultados del ensayo *Breathe-5*. En éste se comparó bosentan con placebo en 51 pacientes con síndrome de Eisenmenger en clase funcional III, durante 16 semanas. La evolución de los pacientes tratados fue favorable, las resistencias pulmonares disminuyeron, la capacidad de ejercicio y la clase funcional mejoraron, lo que se traduce en un aumento de su calidad de vida. Estos efectos son explicables por una disminución del cortocircuito derecha-izquierda, que aumenta el flujo pulmonar y secundariamente la saturación arterial de oxígeno, sin que disminuyan significativamente las resistencias sistémicas. Aunque estos pacientes tienen más riesgo de disfunción hepática que otros casos de hipertensión pulmonar, el bosentan demostró ser seguro. Además, no se precisa la hospitalización para el inicio y progresivo aumento de las dosis.<sup>7-10</sup>

La buena evolución de nuestra paciente y la ausencia de efectos secundarios mayores concuerdan con la escasa experiencia descrita hasta ahora en la literatura. El bosentan se perfila como un fármaco seguro y bien tolerado en los pacientes gravemente sintomáticos con síndrome de Eisenmenger, mejorando su clase funcional con escasos efectos secundarios.

Las autoras no manifiestan "conflictos de interés".

### Bibliografía

- Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hipertensión with reversed central shunt. *Br Med J* 1958; 2:701-9.
- Simonneau G, Nazzareno G, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hipertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:55-125.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hipertension. *N Engl J Med* 2004; 351:1425-36.
- Bolger AP, Sharma R, Li W, et al. Neurohormonal activation in adults with congenital heart disease: evidence of the chronic heart failure syndrome. *Circulation* 2002; 106:92-9.
- Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hipertension: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 124:247-254.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. El bosentan therapy for pulmonary arterial hipertension. *N Engl J Med* 2002; 346:896-903.

- Christensen D, McConnell M, Book WM, Mahle WT. Initial experience with bosentan therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 94:261-263.
- Gatzoulis M, Rogers P, Li W, et al. Safety and tolerability of bosentan in adults with Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol* 2005; 98(1):147-51.
- Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, Rammos S. Effect of the oral endothelina antagonist bosentan on the clinica, exercise, and haemodynamic status of patients with pulmonary arterial hipertension related to congenital heart disease. *Heart* 2005; 9:1447-52.
- Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis M, et al. *Breathe-5*: bosentan improves hemodynamics and exercise capacity in the first randomized placebo-controlled trial in Eisenmenger physiology. *Chest* 2005; 128:496S.