

# Nuevos marcadores microbiológicos de la hepatitis C

## New microbiological markers of hepatitis C



Juan C. Rodríguez Díaz, Columnista Experto de SIIC  
Facultativo Especialista en la Sección de Microbiología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, España



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

### Abstract

*Hepatitis C is a serious public health problem because it infects 2% of world population. The new microbiological tools based on molecular biology are very useful to diagnose, prevent and treat this disease. This review shows the progress in these technologies, focusing in the importance of genotypes and viral quasispecies, as well as in the importance of the study of Ag of core and RNA detection. It also deals with the utility of the secuenciation in drugs resistance detection and virus epidemiology.*

**Key words:** hepatitis C, diagnosis, molecular tools, secuenciation

### Resumen

La hepatitis C es un importante problema de salud pública, ya que afecta al 2% de la población mundial. Las nuevas técnicas microbiológicas basadas en la biología molecular proporcionan herramientas muy útiles para mejorar el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de esta enfermedad. En esta revisión se exponen los últimos avances de estas técnicas, haciendo hincapié en la importancia de la genotipificación de las cuasiespecies virales y de la detección viral mediante la búsqueda del antígeno del core y del ARN viral, así como en la utilidad de la secuenciación en la detección de resistencia a fármacos y en el estudio de la epidemiología del virus.

**Palabras clave:** hepatitis C, diagnóstico, técnicas moleculares, secuenciación

### Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud, la hepatitis C afecta al 2% de la población mundial, aunque la distribución no es uniforme en función de la geografía; así, mientras que en Europa y en América se calcula que entre el 1% y el 1.9% de sus habitantes están infectados, en algunos países de África, este porcentaje se eleva al 9% de la población.<sup>1</sup>

La aplicación, análisis e interpretación de los resultados aportados por las nuevas técnicas microbiológicas es una de las líneas de investigación más importantes que actualmente se llevan a cabo para el mejor conocimiento de la infección humana por el virus de la hepatitis C (VHC). La aplicación en este campo de las nuevas herramientas de la biología molecular proporciona datos útiles en el diagnóstico, tratamiento y control de este patógeno y en esta revisión pretendemos realizar una actualización de los datos más novedosos sobre este tema.

### Genotipos de la hepatitis C

La prevalencia de los diferentes genotipos del VHC depende del área geográfica; los genotipos 1a y 1b son los más prevalentes en Estados Unidos y en buena parte de Europa, mientras que el genotipo 2 es infrecuente en España. El genotipo 4 fue identificado en EE.UU., Oriente Medio y África,<sup>2</sup> y los genotipos 5 y 6 en Sudáfrica y en Hong Kong, respectivamente<sup>3</sup>. En Iberoamérica, el genotipo 1 es el más prevalente; así, en Brasil el genotipo 1 es el responsable de la infección de más del 50% de los casos, mientras que el genotipo 3 ocupa el segundo lugar, con menos de 40% de los casos.<sup>4-6</sup> La prevalencia del genotipo 1 es aun más alta en Chile, ya que se sabe que el 1b infecta al 82% de los pacientes.<sup>7</sup>

La distribución de los genotipos en una población es un fenómeno complejo y dinámico a lo largo del tiempo. Un estudio realizado durante 13 años en Francia muestra que los genotipos más frecuentes son el 1b (30.2%), 1a (27.7%) y 3a (22.4%), y que los genotipos 1a, 1b, 3a y 4a presentan un perfil epidémico con un gran número de aislamientos por subtipo, mientras que los del tipo 2 presentan un perfil endémico con muchos subtipos

y pocos aislamientos de cada uno.<sup>8</sup> Además, a lo largo del estudio, el perfil cambió radicalmente influido por la etiología de la infección; se observa la aparición de nuevos subtipos epidémicos asociados al uso de drogas por vía parenteral (1a y 3) y la desaparición de los tipos asociados a transfusiones de sangre y a infección nosocomial (1b y 2).<sup>8</sup>

Además, al estudiar la región 5'UTR (*untranslated region*), muy conservada, se encontraron diferencias entre los virus presentes en plasma y en leucocitos de sangre periférica de algunos pacientes (9%); así, el genotipo detectado en leucocitos no está presente en el plasma y, en algunos casos, tampoco en el hígado; este fenómeno puede deberse a sobreinfecciones.<sup>9</sup>

La presencia de un determinado genotipo tiene gran importancia clínica, ya que un análisis de 6 807 pacientes mostró que los hombres presentan mayor carga viral respecto de las mujeres, al igual que los infectados por el genotipo 1 respecto de los infectados por los genotipos 2 y 3.<sup>10</sup> Por otra parte, se comprobó que los pacientes infectados por el genotipo 4 tienen una carga viral menor que los infectados con el resto de los genotipos,<sup>11,12</sup> mientras que sucede lo contrario con los enfermos del genotipo 3a. También se comunicó que los pacientes coinfectados por el VIH presentan mayor carga viral en todos los genotipos y mayor riesgo de progresión a mortalidad asociada al sida, sobre todo los enfermos infectados por más de un genotipo.<sup>13-15</sup>

También se asocian el genotipo y el período de ventana; en donantes de sangre se describe este fenómeno en 18.5 casos por millón, aunque es mucho más frecuente en enfermos infectados por los genotipos 4 y 3a, al contrario de lo que sucede en los infectados por el subtipo 1b.<sup>16</sup>

Es bien sabido que algunos genotipos responden mejor a los tratamientos, aunque se desconoce la causa de este fenómeno se postuló la implicación de la respuesta específica de células T frente a NS3 como un fenómeno asociado a una eliminación más rápida del ARN viral.<sup>17</sup>

Para la determinación de este parámetro existen distintas metodologías con diversa sensibilidad (entre 64.3% y 100%) y especificidad (entre 42.7% y 85.7%). Las técnicas más novedosas se basan en la secuenciación de las regiones NS5b y 5' NC; la espectrometría de masas, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real y la metodología denominada HMA (*heteroduplex mobility analysis*).<sup>13,18-20</sup>

### Detección del antígeno del core viral

Recientemente se desarrolló la detección del antígeno del core viral en el suero de los pacientes con infección por VHC.<sup>18</sup> Esta técnica se muestra útil en el cribado de los pacientes y en la

Recepción: 17/3/2006 - Aprobación: 28/9/2006

Primera edición, www.siiicsalud.com: 5/10/2006

Segunda edición, www.siiicsalud.com, ampliada y corregida: 7/1/2007

Participaron en la investigación

Montserrat Ruiz García, Dr. en Medicina, Esp. en Microbiología, Sección de Microbiología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, España

Gloria Royo García, Dr. en Farmacia, Esp. en Microbiología, Sección de Microbiología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, España

Enviar correspondencia a: Juan C. Rodríguez Díaz, Hospital General Universitario de Elche, 03203, Elche, España.

detección de casos de primoinfección en ausencia de anticuerpos,<sup>19,20</sup> con elevada sensibilidad (97%) y especificidad (100%) y una buena correlación con la PCR.<sup>21,22</sup>

También se utiliza con éxito para predecir la respuesta al tratamiento antiviral; en la detección de pacientes sin respuesta al tratamiento presenta un valor predictivo negativo del 75% a la semana 4 y un valor del 100% a la semana 12.<sup>23,24</sup>

Hay correlación entre los valores de este marcador y el ARN viral. Así, 9 900 UI/ml corresponden a 1 pg/ml de antígeno del core viral. Se descubre la presencia del antígeno en el 92% de los enfermos con ARN viral detectable por PCR > 600 UI/ml, siendo casi siempre positivo si la carga viral es mayor de 20 000 UI/ml.<sup>25</sup> Sin embargo, también se ha descrito la falta de correlación en algunos pacientes, lo que puede estar asociado a la existencia de partículas virales sin genoma; estas partículas están en enfermos con respuesta bioquímica prolongada.<sup>26</sup>

Un metanálisis muestra que esta técnica, al igual que la PCR, identifica la presencia de infección más tempranamente que la detección de anticuerpos (entre 40 y 50 días), tiene utilidad en la monitorización del tratamiento independientemente del genotipo viral, pero debido a la menor sensibilidad que la PCR presenta limitaciones a la hora de determinar la respuesta viral sostenida.<sup>27</sup>

Los nuevos métodos serológicos que realizan detecciones simultáneas de anticuerpos y antígenos son muy útiles a la hora de diagnosticar las infecciones agudas, ya que disminuyen el período de ventana y pueden ser una alternativa a la PCR.<sup>28</sup>

### Técnicas de amplificación genómica

Mediante esta metodología se observó que para cada genotipo existen pacientes con respuesta rápida y con respuesta lenta. Los primeros presentan una mayor caída de la carga viral en la cuarta semana posttratamiento y responden mejor a la terapia.<sup>29</sup>

Los pacientes con respuesta rápida presentan una disminución del ARN viral de 3 log<sub>10</sub> durante la primera semana, mientras que la no disminución a la semana 12 se asocia con falta de respuesta.<sup>30</sup>

También es muy útil en el diagnóstico de la infección de algunos pacientes, por ejemplo en los enfermos hemodializados con síndrome de malnutrición-inflamación y caquexia, en los que se vio que en muchas ocasiones no se detecta la presencia de anticuerpos.<sup>31</sup> En general, en los pacientes hemodializados, la seroconversión puede retrasarse de 3 a 16 meses.<sup>32</sup>

Tras la infección se produce un crecimiento exponencial del número de virus, doblándose la carga viral cada 10.8 horas. Como media, puede detectarse viremia intermitente durante los primeros 56 días, observándose un incremento de la viremia en la etapa previa a la seroconversión.<sup>33</sup>

Recientemente se describió el fenómeno de la hepatitis C oculta, caracterizada por la existencia de ARN viral en hígado en ausencia de anticuerpos y ARN viral en suero; más del 70% de los pacientes presentan ARN viral en células mononucleares de sangre periférica. Estos pacientes podrían ser potencialmente infecciosos, por lo que se deben modificar las técnicas actuales para su correcta detección.<sup>34</sup>

### Reactividad específica de las células T

Este nuevo marcador ayuda a diferenciar subgrupos dentro del mismo genotipo, ya que sólo los considerados como de respuesta rápida presentan un incremento de este marcador después de la pérdida de la viremia.<sup>29</sup>

### Desarrollo de chips proteicos

Esta nueva metodología permite determinar simultáneamente la presencia de diferentes anticuerpos. Los primeros estudios muestran mayor sensibilidad y especificidad que el ELISA y sus datos son concordantes con los aportados por el RIBA, considerada la técnica de referencia.<sup>35</sup>

### Detección de anticuerpos en saliva

Existen estudios que demuestran que la detección de anticuerpos en saliva tiene buena sensibilidad si el paciente presenta carga viral positiva en suero.<sup>36</sup>

### Detección de resistencias a fármacos

Se están desarrollando marcadores microbiológicos que tratan de predecir la respuesta a los tratamientos antirretrovirales. Los

métodos de secuenciación son los más empleados y hasta el momento los datos más importantes son:

- Los enfermos con buena respuesta presentan más mutaciones en la región V3 de NS5A.<sup>37</sup>

- La mutación en la región no estructural de la proteasa 3/4<sup>a</sup> limita el reconocimiento de los virus por los leucocitos, escapando de la acción citotóxica de los linfocitos T y provocando persistencia viral.<sup>38</sup>

La secuenciación de la región NS5B, que codifica la ARN polimerasa dependiente de ARN, revela que mutaciones en las posiciones 300-358 tienen lugar más frecuentemente en enfermos con respuesta sostenida, sobre todo en los aminoácidos 309, 333, 338 y 355.<sup>39</sup>

El análisis del genoma completo de virus con genotipo 2b muestra que el porcentaje de aminoácidos sustituidos es mayor en los enfermos con respuesta, sobre todo en NS4A.<sup>40</sup>

Varias publicaciones y un metanálisis indican que las mutaciones en la región ISDR (*interferon sensitivity-determining region*) de la región no estructural 5A (NS5A) se correlacionan con la respuesta a este compuesto, asociándose a la supresión de la replicación viral y a la protección del hepatocito de la apoptosis.<sup>41-44</sup>

### Descenso de la metaloproteína de matriz 9 (MM-9)

Se observó que los niveles de esta proteína vírica descienden al final del tratamiento si el paciente presenta respuesta virológica sostenida, tanto en suero como en el hígado, mientras que se mantienen en aquellos sin respuesta.<sup>45</sup>

### Cuasiespecies

La infección por este virus puede iniciarse a partir de múltiples partículas infecciosas con componente genético heterogéneo (en un tercio de los pacientes) o a partir de una única partícula que conduce a una infección clonal inicial.<sup>26</sup> Además de este fenómeno, por las características propias del virus se produce una diversidad genética a lo largo del tiempo.

Esta diversidad genética ya es conocida a través de los múltiples tipos y subtipos descritos, pero recientemente se desarrollaron métodos microbiológicos capaces de estudiar variaciones más sutiles dentro del virus, denominadas cuasiespecies. Este hecho tiene una importante repercusión a la hora de estudiar la resistencia viral a los fármacos, ya que un estudio muestra que al analizar la región NS5A mediante secuenciación se observa que, antes del tratamiento, la complejidad y diversidad de cuasiespecies es menor en aislamientos de pacientes con buena respuesta, sobre todo en el dominio V3. Estas diferencias se hacen mayores durante el tratamiento, ya que la diversidad tiende a incrementarse en los pacientes sin respuesta, mientras que disminuye en los que responden.<sup>46,47</sup>

### Epidemiología molecular

El desarrollo de métodos microbiológicos capaces de comparar los genomas víricos entre sí aporta herramientas que ayudan a conocer la transmisión, basadas principalmente en la secuenciación de diversas regiones del genoma vírico.<sup>48</sup> Se ha introducido en el mercado un producto que analiza la región NS5b (Trugene NS5b HCV), con buenos resultados.<sup>49</sup>

### Futuro

En los últimos años se avanzó mucho en el estudio microbiológico del virus de la hepatitis C, aunque quedan aún muchos retos. El mejor diagnóstico de la enfermedad y el desarrollo de pruebas microbiológicas que puedan predecir la respuesta al tratamiento son probablemente las dos necesidades más acuciantes. Para avanzar en este camino se están realizando importantes esfuerzos; cabe destacar la creación de grandes bases de datos internacionales en las que los diversos investigadores depositan las secuencias de muchos miles de virus. Así, hay depositadas más de 30 000 secuencias en las bases *DNA Data Bank of Japan* (DDBJ), *EMBL Nucleotide Sequence Database* (EMBL) y *GenBank*.<sup>50-51</sup>

**Bibliografía**


1. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 5:558-567, 2005.
2. Sánchez Quijano A, Abad MA, Torronteras R, y col. Unexpected high prevalence of hepatitis C virus genotype 4 in Southern Spain. *J Hepatol* 27:25-29, 1997.
3. Cha TA, Beall B, Irvine J, y col. At least five related, but distinct, hepatitis C viral genotypes exist. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:7144-7148, 1992.
4. Silva GF, Nishimura NF, Coelho KI, Soares EC. Grading and staging chronic hepatitis C and its relation to genotypes and epidemiological factors in Brazilian blood donors. *Braz J Infect Dis* 9:142-149, 2005.
5. Focaccia R, Baraldo DC, Ferraz ML. Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. *Braz J Infect Dis* 8:348-355, 2004.
6. Amorim RM, Oliveira CP, Wyant PS, y col. Hepatitis C virus genotypes in blood donors from the Federal District, Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99:895-897, 2004.
7. Soza A, Arrese M, González R, y col. Clinical and epidemiological features of 147 Chilean patients with chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 3:146-151, 2004.
8. Cantaloube JF, Gallian P, Attoui H, Biagini P, De Micco P, De Lamballerie X. Genotype distribution and molecular epidemiology of hepatitis C virus in blood donors from southeast France. *J Clin Microbiol* 43:3624-3629, 2005.
9. Roque Afonso AM, Ducoulombier D, Di Liberto G, y col. Compartmentalization of hepatitis C virus genotypes between plasma and peripheral blood mononuclear cells. *J Virol* 79:6349-6357, 2005.
10. Blatt LM, Mutchnick MG, Tong MJ y col. Assessment of hepatitis C virus RNA and genotype from 6807 patients with chronic hepatitis C in the United States. *J Viral Hepat* 7:196-202, 2000.
11. Smith DB, Davidson F, Yap P, y col. International HCV Collaborative Study Group. Levels of hepatitis C virus in blood donors infected with different viral genotypes. *J Infect Dis* 173:727-730, 1996.
12. Lau JY, Davis GL, Prescott LE, y col. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. Hepatitis Interventional Therapy Group. *Ann Intern Med* 124:868-876, 1996.
13. Margraf RL, Erali M, Liew M, Wittwer CT. Genotyping hepatitis C virus by heteroduplex mobility analysis using temperature gradient capillary electrophoresis. *J Clin Microbiol* 42:4545-4551, 2004.
14. Bonacini M, Govindarajan S, Blatt LM, Schmid P, Conrad A, Lindsay KL et al. Patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus demonstrate higher levels of hepatic HCV RNA. *J Viral Hepat* 6:203-8, 1999.
15. Yoo TW, Donfield S, Lail A, Lynn HS, Daar ES. Hemophilia growth and development study. Effect of hepatitis C virus (HCV) genotype on HCV and HIV-1 disease. *J Infect Dis* 191:4-10, 2005.
16. Van Asten L, Prins M. Infection with concurrent multiple hepatitis C virus genotypes is associated with faster HIV disease progression. *AIDS* 18:2319-2324, 2004.
17. Hultgren C, Desombere I, Leroux-Roels G, y col. Evidence for a relation between the viral load and genotype and hepatitis C virus-specific T cell responses. *J Hepatol* 40:971-978, 2004.
18. Rolfe KJ, Alexander GJ, Wreghitt TG, Parmar S, Jalal H, Curran MD. A real-time Taqman method for hepatitis C virus genotyping. *J Clin Virol* 11, 2005.
19. Laperche S, Lunel F, Izopet J, y col. Comparison of hepatitis C virus NS5b and 5' noncoding gene sequencing methods in a multicenter study. *J Clin Microbiol* 43:733-739, 2005.
20. Zekri AR, El-Din HM, Bahnassy AA, y col. TRUGENE sequencing versus INNO-LiPA for sub-genotyping of HCV genotype-4. *J Med Virol* 75:412-420, 2005.
21. Lagging LM, García CE, Westin J, y col. Comparison of serum hepatitis C virus RNA and core antigen concentrations and determination of whether levels are associated with liver histology or affected by specimen storage time. *J Clin Microbiol* 40:4224-4229, 2002.
22. Gaudy C, Thevenas C, Tichet J, Mariotte N, Goudeau A, Dubois F. Usefulness of the hepatitis C virus core antigen assay for screening of a population undergoing routine medical checkup. *J Clin Microbiol* 43:1722-1726, 2005.
23. Gonzalez V, Padilla E, Diago M, y col. Clinical usefulness of total hepatitis C virus core antigen quantification to monitor the response to treatment with peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *J Viral Hepat* 12:481-487, 2005.
24. Enomoto M, Nishiguchi S, Tamori A, y col. Chemiluminescence enzyme immunoassay for monitoring hepatitis C virus core protein during interferon-alpha2b and ribavirin therapy in patients with genotype 1 and high viral loads. *J Med Virol* 77:77-82, 2005.
25. Massaguer A, Forns X, Costa J, y col. Performance of hepatitis C virus core antigen immunoassay in monitoring viral load after liver transplantation. *Transplantation* 79:1441-1444, 2005.
26. Herring BL, Tsui R, Peddada L, Busch M, Delwart EL. Wide range of quasispecies diversity during primary hepatitis C virus infection. *J Virol* 79:4340-4346, 2005.
27. Seme K, Poljak M, Babic DZ, Mocilnik T, Vince A. The role of core antigen detection in management of hepatitis C: a critical review. *J Clin Virol* 32:92-101, 2005.
28. Laperche S, Le Marrec N, Girault A, y col. Simultaneous detection of hepatitis C virus (HCV) core antigen and anti-HCV antibodies improves the early detection of HCV infection. *J Clin Microbiol* 43:3877-3883, 2005.
29. Tang KH, Herrmann E, Cooksley H, y col. Relationship between early HCV kinetics and T-cell reactivity in chronic hepatitis C genotype 1 during peginterferon and ribavirin therapy. *J Hepatol* 2005 Aug 31; [Epub ahead of print].
30. Carlsson T, Reichard O, Norkrans G, y col. Hepatitis C virus RNA kinetics during the initial 12 weeks treatment with pegylated interferon-alpha 2a and ribavirin according to virological response. *J Viral Hepat* 12:473-480, 2005.
31. Kalantar-Zadeh K, Miller LG, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 46:290-300, 2005.
32. Schroeter M, Zoellner B, Polywka S, Laufs R, Feucht HH. Prolonged time until seroconversion among hemodialysis patients: the need for HCV PCR. *Intervirology* 48:213-215, 2005.
33. Glynn SA, Wright DJ, Kleinman SH, y col. Dynamics of viremia in early hepatitis C virus infection. *Transfusion* 45:994-1002, 2005.
34. Castillo I, Rodriguez-Inigo E, Bartolome J, y col. Hepatitis C virus replicates in peripheral blood mononuclear cells of patients with occult hepatitis C virus infection. *Gut* 54:682-685, 2005.
35. Zhang W, Huang J, Zhou MF, y col. Protein chip for detection of different HCV antibodies: preparation, quality control, and clinical evaluation. *Mol Diagn* 9:81-87, 2005.
36. De Cock L, Hutse V, Vranckx R. Correlation between detection of antibodies against hepatitis C virus in oral fluid and hepatitis C virus RNA in serum. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005 Aug 19 [Epub ahead of print].
37. Layden-Almer JE, Kuiken C, Ribeiro RM, y col. Hepatitis C virus genotype 1a NS5A pretreatment sequence variation and viral kinetics in African American and white patients. *J Infect Dis* 192:1078-1087, 2005.
38. Soderholm J, Ahlen G, Kaul A, y col. Relation between viral fitness and immune escape within the hepatitis C virus protease. *Gut*. 2005 Aug 16; [Epub ahead of print].
39. Hamano K, Sakamoto N, Enomoto N, y col. Mutations in the NS5B region of the hepatitis C virus genome correlate with clinical outcomes of interferon-alpha plus ribavirin combination therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 20:1401-1409, 2005.
40. Tanabe Y, Nagayama K, Enomoto N, y col. Characteristic sequence changes of hepatitis C virus genotype 2b associated with sustained biochemical response to IFN therapy. *J Viral Hepat* 12:251-261, 2005.
41. Yoshioka K, Ito H, Watanabe K, y col. Interferon sensitivity-determining region of nonstructural region 5A of hepatitis C virus genotype 1b correlates with serum alanine aminotransferase levels in chronic infection. *J Viral Hepat* 12:139-145, 2005.
42. Watanabe K, Yoshioka K, Yano M, y col. Mutations in the nonstructural region 5B of hepatitis C virus genotype 1b: their relation to viral load, response to interferon, and the nonstructural region 5A. *J Med Virol* 75:504-512, 2005.
43. Pascu M, Martus P, Hohne M, y col. Sustained virological response in hepatitis C virus type 1b infected patients is predicted by the number of mutations within the NS5A-ISDR: a meta-analysis focused on geographical differences. *Gut* 53:1345-1351, 2004.
44. Schuttler CG, Thomas C, Discher T, Friese G, Lohmeyer J, Schuster R, Schaefer S, Gerlich WH. Variable ratio of hepatitis C virus RNA to viral core antigen in patient sera. *J Clin Microbiol* 42(5):1977-81, 2004.
45. Marinosci F, Bergamini C, Fransvea E, y col. Clinical role of serum and tissue matrix metalloproteinase-9 expression in chronic HCV patients treated with pegylated IFN-alpha2b and ribavirin. *J Interferon Cytokine Res* 25:453-458, 2005.
46. Krekulova L, Rehak V, Riley LW. Hepatitis C virus (HCV) 5'NC sequence variants and their association with hepatitis C risk groups. *J Clin Virol* 32:300-304, 2005.
47. Chambers TJ, Fan X, Droll DA, y col. Quasispecies heterogeneity within the E1/E2 region as a pretreatment variable during pegylated interferon therapy of chronic hepatitis C virus infection. *J Virol* 79:3071-3083, 2005.
48. Bracho MA, Gosalbes MJ, Blasco D, Moya A, Gonzalez-Candelas F. Molecular epidemiology of a hepatitis C virus outbreak in a hemodialysis unit. *J Clin Microbiol* 43:2750-2755, 2005.
49. Othman SB, Trabelsi A, Monnet A, y col. Evaluation of a prototype HCV NS5b assay for typing strains of hepatitis C virus isolated from Tunisian haemodialysis patients. *J Virol Methods* 119:177-181, 2004.
50. Combet C, Penin F, Geourjon C, Deleage G. HCVDB: hepatitis C virus sequences database. *Appl Bioinformatics* 3:237-240, 2004.
51. Kuiken C, Yusim K, Boykin L, Richardson R. The Los Alamos hepatitis C sequence database. *Bioinformatics* 21:379-384, 2005.

# Diagnóstico y tratamiento de la nefropatía diabética

## Diagnosis and treatment of diabetic nephropathy



José Antonio Gimeno Orna, Columnista Experto de SIC  
Facultativo Especialista en Endocrinología, Hospital  
Comarcal de Alcañiz, Alcañiz España

 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica  
y referencias profesionales del autor.

### Abstract

*Diabetic nephropathy is the kidney disease due to chronic hyperglycaemia. Although elevation of urinary albumin excretion rate (UAER) is the earlier manifestation of diabetic nephropathy, it has been described that 30% of normoalbuminuric type 2 diabetic patients have a glomerular filtration rate (GFR) of less than 60 ml/minute. So, it is recommended to determine simultaneously UAER and GFR in the screening for diabetic nephropathy. The elevation of UAER is a predictor of chronic renal failure and a predictor of cardiovascular disease. We have recently described that both, microalbuminuria and mild renal failure, are involved in the incidence of cardiovascular events. The main risk factors for the development and progression of diabetic nephropathy are hyperglycaemia and hypertension. There is Level A of evidence in diabetic nephropathy to recommend a HbA<sub>1c</sub> level of less than 7%, a blood pressure level of less than 130/80 and the utilization of ACE inhibitors or angiotensin blockers. Due to the very high vascular risk of these patients, it is also necessary to obtain a LDL cholesterol level of less than 70 mg/dl. In conclusion, it is necessary to act simultaneously and aggressively on all cardiovascular risk factors.*

**Key words:** diabetic nephropathy, cardiovascular disease, risk factor

### Definición

La nefropatía diabética es la afección renal secundaria a la hiperglucemia crónica, caracterizada anatomopatológicamente por un aumento del grosor de la membrana basal glomerular y por expansión mesangial, con formación de nódulos de Kimmelstiel-Wilson.

Clínicamente se diagnostica mediante la determinación de la excreción de albúmina en una muestra de orina (EAU), expresada en mg/g de creatinina (no es necesaria la recolección de orina

### Resumen

La nefropatía diabética es la afección renal secundaria a la hiperglucemia crónica. Aunque la excreción de albúmina urinaria es la clave del diagnóstico de la nefropatía diabética, hasta 30% de pacientes con diabetes tipo 2 con normoalbuminuria pueden tener una tasa de filtración glomerular < 60 ml/min. Por ello es conveniente determinar simultáneamente ambas para la detección sistemática de nefropatía. El incremento de excreción de albúmina urinaria predice la progresión a nefropatía terminal e incrementa el riesgo vascular del paciente diabético. Recientemente describimos en nuestra población que tanto el incremento de la excreción de albúmina urinaria como la disfunción renal leve son capaces de predecir la aparición de eventos cardiovasculares. Los factores de riesgo más consistentes para la aparición y progresión de la nefropatía son la hiperglucemia (sobre todo en fases iniciales) y la hipertensión (principalmente en fases avanzadas). Hay nivel de evidencia A para recomendar en pacientes con nefropatía: optimización del control de la glucosa (HbA<sub>1c</sub> < 7%), optimización del control de la presión arterial (< 130/80 mm Hg) y uso de fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina. Debido a su elevado riesgo vascular, podría ser conveniente además lograr objetivos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad < 70 mg/dl. En cualquier caso lo fundamental es una actuación simultánea y agresiva sobre todos los factores de riesgo vascular.

**Palabras clave:** nefropatía diabética, enfermedad cardiovascular, factores de riesgo

de 24 horas). La clasificación es:

- Normalidad: < 30 mg/g.
- Nefropatía incipiente (microalbuminuria): 30-300 mg/g.
- Nefropatía establecida (macroalbuminuria): > 300 mg/g.

Los resultados anormales deben confirmarse en 2 de 3 muestras durante un período de 3 a 6 meses. Debe descartarse la infección urinaria.

La tasa de filtración glomerular (TFG) normal, expresada en ml/minuto.1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal, es de 90-130. A nivel práctico se recomienda su cálculo mediante ecuaciones derivadas de la cifra de creatinina plasmática. La más fiable es la derivada del estudio *Modified Diet in Renal Disease* (MDRD), donde:

$TFG = 186 \times \text{creatinina (mg/dl)}^{-1.154} \times \text{edad (años)}^{-0.203} \times 0.742$   
(si es mujer)



Aunque la EAU es la clave del diagnóstico de la nefropatía diabética, hasta un 30% de pacientes con diabetes tipo 2 y normoalbuminuria<sup>1</sup> pueden tener una TFG < 60 ml/min. Por ello es conveniente determinar simultáneamente la EAU y la TFG para la detección de nefropatía.

### Importancia

La monitorización de la EAU es fundamental por dos motivos. En primer lugar, porque es un marcador de disfunción endotelial y de aumento de riesgo cardiovascular. La microalbuminuria duplica<sup>2</sup> el riesgo de morbimortalidad cardiovascular y la macroalbuminuria multiplica el riesgo<sup>3</sup> por un factor de 3-4.

En nuestro estudio de cohortes, en el que se incluyeron 463 pacientes con diabetes tipo 2, la tasa de morbimortalidad cardiovascular fue de 24.6/1 000 pacientes-año entre los normoalbuminúricos, 56/1 000 entre los microalbuminúricos y 14.4/1 000 en los pacientes con macroalbuminuria;<sup>4</sup> en el análisis multivariado la EAU fue el principal predictor de eventos vasculares, con un índice de riesgo (HR) de 1.9 para la microalbuminuria y un HR de 4.1 para la macroalbuminuria.

En segundo lugar, es un marcador de riesgo de evolución a enfermedad renal terminal. En la fase de microalbuminuria la TFG se mantiene estable, pero tras la aparición de macroalbuminuria se produce una declinación progresiva de la TFG, hasta llegar a la insuficiencia renal terminal. La pérdida de TFG es también en sí misma predictiva de aparición de eventos vasculares.<sup>5</sup> Recientemente describimos en nuestra población que la disfunción renal leve es capaz de predecir la aparición de eventos cardiovasculares,<sup>6</sup> por lo que enfatizamos la necesidad de monitorizar la función renal del paciente con diabetes tipo 2.

Debido a ello es conveniente el cribado sistemático de enfermedad coronaria<sup>7</sup> ante un incremento de la EAU.

### Historia natural

Está muy bien delimitada en la diabetes tipo 1, porque se conoce de forma precisa el momento del diagnóstico de la enfermedad.<sup>7</sup> La tasa de incidencia de microalbuminuria es de 20-40/1 000 pacientes-año, a partir generalmente de los 5 años de evolución de la diabetes, con una incidencia acumulada a los 20-30 años de hasta un 50%. Entre 40% y 80% de los pacientes microalbuminúricos pueden progresar a proteinuria, lo que da una incidencia acumulada de nefropatía establecida de 15%-40% tras 20-30 años de evolución; no obstante, la fase de microalbuminuria es reversible, y en estudios recientes se describieron remisiones a normoalbuminuria en más de 50% de los pacientes.<sup>8</sup> A partir de la aparición de proteinuria, sin tratamiento, la TFG desciende progresivamente a un ritmo de 12-15 ml/min y año. Esto se compara de modo claramente desfavorable con el descenso "fisiológico" esperable con la edad de 1 ml/min y año a partir de los 50 años de edad.

La historia natural en la diabetes tipo 2 es más confusa, ya que no se sabe con precisión el momento del diagnóstico de la diabetes y se trata de pacientes con mayor edad y mayor prevalencia de hipertensión arterial (HTA).

Recientemente se publicaron datos del *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), con seguimiento de 10 años,<sup>9</sup> que demuestran una tasa de progresión de 20-30/1 000 pacientes-año de un estadio al siguiente de nefropatía.

### Diagnóstico

Detección sistemática: debe hacerse desde el diagnóstico en la diabetes tipo 2 y a partir de los 5 años del diagnóstico en la diabetes tipo 1 (opcionalmente antes si hay mal control metabólico).<sup>7</sup> Si la microalbuminuria es negativa, debe repetirse anualmente.

Diagnóstico diferencial: en estudios de biopsia hay una correlación aceptable entre la intensidad de las lesiones anatómicas y las cifras de EAU y TFG. No obstante, puede haber solapamientos, con pacientes normoalbuminúricos que presentan ya lesiones avanzadas.

Las indicaciones de biopsia<sup>7</sup> para descartar otras nefropatías son limitadas:

Diabetes tipo 1: prácticamente todo paciente diabético tipo 1 con nefropatía diabética tendrá algún grado de retinopatía. Por ello se planteará la realización de biopsia ante la aparición de

proteinuria o deterioro rápido de la TFG en pacientes con evolución de la diabetes < 10 años y sin retinopatía.

Diabetes tipo 2: en un 30% de los casos podemos encontrar proteinuria sin retinopatía. En estos casos, la probabilidad de encontrar nefropatía diabética o no diabética mediante biopsia es de aproximadamente 50%. El diagnóstico alternativo más frecuente es nefrosclerosis hipertensiva. Podría solicitarse una biopsia en presencia de proteinuria superior a 2 gramos en 24 horas en ausencia de retinopatía, ya que esta combinación alcanzaría un valor predictivo positivo de 94% para nefropatía no diabética.<sup>10</sup>

En 20% de los pacientes con diabetes tipo 2, especialmente con afección vascular generalizada, puede haber estenosis de la arteria renal por aterosclerosis. Debemos sospecharlo y confirmarlo con angiografía<sup>7</sup> ante un incremento de creatinina superior al 50% al introducir inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina 2 (ARA2).

### Factores de riesgo

Los factores de riesgo identificados en estudios epidemiológicos<sup>7</sup> para aparición y progresión de la nefropatía se resumen en la tabla 1. Los más consistentes son la hiperglucemia (sobre todo en fases iniciales) y la hipertensión (en fases avanzadas). En pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria, la progresión de la enfermedad es mayor en presencia de retinopatía.<sup>10</sup> El grado de proteinuria (sobre todo de más de 3 gramos en 24 horas) es un poderoso predictor de eventos vasculares<sup>11</sup> y de deterioro rápido de la TFG.<sup>12</sup>

### Tratamiento

Los objetivos son reducir el riesgo de morbimortalidad cardiovascular y preservar la función renal.

#### Hiperglucemia

Pasaje de normoalbuminuria a microalbuminuria: hay evidencia contrastada en estudios de intervención en diabetes tipo 1<sup>13</sup> y diabetes tipo 2<sup>14</sup> de que el descenso de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) a menos de 7% frena la aparición de microalbuminuria, con reducciones de riesgo de un 30% a un 40%.

Progresión: también se describió la eficacia del control glucémico para evitar el paso de microalbuminuria a macroalbuminuria.<sup>15</sup> En un estudio con biopsia renal de pacientes con diabetes tipo 1 y nefropatía establecida, antes y 10 años después del trasplante de páncreas, se describió la reversibilidad de las lesiones<sup>16</sup> mediante el mantenimiento de la euglucemia (HbA<sub>1c</sub> < 6%).

Recomendación: objetivo de HbA<sub>1c</sub> < 7% (o menos, si es posible).

#### Hipertensión

Pasaje de normoalbuminuria a microalbuminuria: en la diabetes tipo 1 suele haber presión arterial (PA) normal antes de la aparición de microalbuminuria; no obstante, con monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA), puede detectarse que una presión arterial sistólica (PAS) nocturna anormalmente elevada aumenta el riesgo de evolución a microalbuminuria.<sup>17</sup> En la diabetes tipo 2, el UKPDS<sup>18</sup> comunicó una reducción de riesgo de un 30% mediante un control de PA intensivo (144/82 mm Hg vs. 154/87 mm Hg).

Progresión: en pacientes con nefropatía establecida, la reducción de la presión arterial es la intervención más eficaz para lograr frenar la evolución a insuficiencia renal terminal. Independientemente del agente usado, el tratamiento hipotensivo puede conseguir enlentecer la declinación de la TFG hasta 6 ml/min y año (frente al esperado de 12-15 ml/min sin tratamiento). Respecto de cuál es la cifra óptima de PA para lograr máxima protección renal, en el estudio ABCD<sup>19</sup> se aleatorizaron pacientes con diabetes tipo 2 a tratamiento intensivo versus moderado, con cifras de aproximadamente 130/80 mm Hg versus 140/85 mm Hg; no hubo diferencias entre ambos grupos en el pasaje de microalbuminuria a macroalbuminuria o en la declinación de la TFG, pero los pacientes aleatorizados a tratamiento intensivo tuvieron menor mortalidad.

Recomendación: objetivo de PA < 130/80 mm Hg.

**Tabla 1.** Importancia de los distintos factores de riesgo para la aparición y progresión de la nefropatía diabética.

Factor	Normo a micro	Micro a macro	Insuf. renal
Hiperglucemia	+++	++	++
Hipertensión	+	++	+++
Dislipemia	+	+	+
Tabaquismo	+	+	+
Retinopatía	+	+	+ (en diabetes mellitus tipo 2)
Grado proteinuria			+++

### Tratamiento con IECA o con ARA2

Pasaje de normoalbuminuria a microalbuminuria: en un estudio reciente (BENEDICT) se demostró, en pacientes con diabetes tipo 2 hipertensos,<sup>20</sup> que el tratamiento con trandolapril reduce en un 50% la incidencia de microalbuminuria: 17/1 000 pacientes-año *versus* 30/1 000 con placebo o verapamilo.

Progresión: también se comprobaron, en sujetos con diabetes tipo 1<sup>21</sup> y tipo 2,<sup>22</sup> reducciones de riesgo de casi un 70% de progresión de la microalbuminuria a proteinuria. En diabéticos tipo 1 y tipo 2 con nefropatía establecida, el tratamiento con IECA<sup>23</sup> y ARA2<sup>24-25</sup> demostró un moderado efecto renoprotector adicional, a igualdad de control de la PA, de 1.5 ml/min y año. El efecto de los IECA y los ARA2 fue similar en el estudio DETAIL,<sup>26</sup> por lo que pueden usarse indistintamente.

Recomendación: utilización de IECA o ARA 2 en todo paciente diabético tipo 1 o tipo 2 con aumento de la EAU, incluso si la PA es normal. Dados los resultados del estudio BENEDICT, puede ser razonable usarlos también como primer escalón del tratamiento hipotensivo en pacientes con normoalbuminuria.

No obstante, se debe tener en cuenta que es más importante conseguir los objetivos de PA < 130/80 mm Hg que el agente usado. Particularmente en los pacientes proteinúricos será necesario combinar 3 o 4 agentes en forma escalonada. La estrategia propuesta es:

1) IECA o ARA2;

2) diurético: tiazida (TFG > 30 ml/min) o furosemida (TFG < 30 ml/min o hiperpotasemia), puede ser necesario administrar furosemida en dosis altas y divididas para lograr un efecto hipotensor adecuado;

3) betabloqueante: especialmente indicado ante cardiopatía isquémica, puede darse preferencia al carvedilol por ser metabólicamente neutro;

4) antagonista del calcio: aunque los no dihidropiridínicos pueden tener mayor acción antiproteinúrica, su efecto cronotrópico negativo puede ser perjudicial en pacientes tratados con betabloqueantes. Por ello, en general se usan más los dihidropiridínicos de larga acción, como amlodipina y felodipina;

5) hay datos de que puede aumentarse la eficacia antiproteinúrica mediante un bloqueo más completo del sistema renina-angiotensina. En pacientes con nefropatía no diabética, el estudio COOPERATE<sup>27</sup> demostró que la combinación de IECA + ARA2 fue más eficaz que ambos agentes por separado para prevenir el deterioro de la función renal; en pacientes diabéticos los datos son aún escasos pero prometedores.<sup>28</sup> Podría plantearse la administración conjunta de ambos agentes en pacientes con falta de respuesta de reducción de la proteinuria con sólo uno de ellos.

Más preliminar es la posible utilidad de la adición de espironolactona (25 mg/día) a pacientes con aumento de los niveles de aldosterona tras la instauración de terapia con IECA.<sup>29</sup> Aunque parece un tratamiento eficaz y seguro es pronto todavía para hacer recomendaciones sobre su utilización.

### Terapia hipolipemiente

Los datos acerca del efecto de la terapia hipolipemiente sobre la afección renal son limitados. En un metanálisis<sup>30</sup> se concluyó

que el tratamiento hipolipemiente podía conferir un efecto protector de la declinación de la TFG de 2 ml/min y año. No obstante, dadas las contundentes evidencias de la reducción del riesgo vascular con estatinas<sup>31</sup> y considerando el gran riesgo absoluto de los pacientes con nefropatía, puede decirse que prácticamente todo paciente diabético con nefropatía precisa tratamiento hipolipemiente. En nuestra población de pacientes con diabetes tipo 2 hemos constatado que los sujetos con microalbuminuria tenían un riesgo vascular semejante al de pacientes con enfermedad cardiovascular establecida,<sup>32</sup> considerados de muy alto riesgo en las últimas guías del *National Cholesterol Education Program* (NCEP).<sup>33</sup>

Recomendación: objetivo para el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) < 100 mg/dl (considerar LDLc < 70 mg/dl, dada la frecuente coexistencia en estos pacientes de macroangiopatía clínica o subclínica y su alto riesgo de eventos vasculares).

### Suspensión del hábito de fumar

#### Anemia

Se recomienda comenzar eritropoyetina cuando la hemoglobina es < 11 g/dl, con el objetivo de lograr 12-13 g/dl.

#### Uso de ácido acetilsalicílico

La antiagregación en pacientes con diabetes es probablemente un tema en evolución. El estudio CAPRIE,<sup>34</sup> en pacientes de prevención secundaria, demostró que la disminución de riesgo del 13% en pacientes diabéticos aleatorizados a clopidogrel *versus* ácido acetilsalicílico (AAS) era significativa dado su elevado riesgo absoluto.

Aunque en la actualidad la recomendación de la *American Diabetes Association* (ADA), con nivel de evidencia A, es el uso de AAS en pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular (prevención secundaria) o diabetes y algún factor de riesgo adicional (prevención primaria) si no hay contraindicaciones, deja abierta la posibilidad de la administración de clopidogrel en subgrupos de pacientes con muy alto riesgo.<sup>35</sup>

#### Dieta

Aunque el tratamiento con una dieta baja en proteínas puede tener cierto efecto beneficioso sobre la declinación de la TFG (aproximadamente preservación de 0.5 ml/min y año), dado el riesgo de desnutrición de los pacientes con insuficiencia renal crónica sólo se recomienda restricción moderada del consumo proteico (0.8 g/kg/día).

#### Conclusión

Según las recomendaciones de la ADA, hay nivel de evidencia A para recomendar en pacientes con nefropatía: optimización del control de la glucosa, optimización del control de la PA y uso de IECA o ARA2.<sup>35</sup>

Como es evidente, deben implementarse simultáneamente todas las medidas anteriores, ya que lo más eficaz es un abordaje multifactorial, como demostró el estudio STENO,<sup>36</sup> en él se consiguió reducir el riesgo de eventos vasculares y de evolución a macroalbuminuria en más de un 50%-60% en pacientes con microalbuminuria mediante el control agresivo de todos los factores de riesgo vascular, similar al propuesto.

Como conclusión podemos decir que la nefropatía diabética es una situación de alto riesgo que requiere una actuación simultánea y agresiva sobre todos los factores de riesgo vascular.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007  
www.siic.salud.com

*El autor no manifiesta "conflictos de interés".*

#### Bibliografía

1. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 289:3273-7, 2003.

2. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non insulin dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 157:1413-8, 1997.  
3. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk

of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 160:1093-100, 2000.

4. Gimeno Orna JA, Boned Juliani B, Lou Arnal LM,

Castro Alonso FJ. Microalbuminuria and clinic proteinuria as the main predictive factors of cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes. *Rev Clin Esp* 203:526-31, 2003.

5. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 134:629-36, 2001.

6. Gimeno Orna JA, Lou Arnal LM, Boned Juliani B, Molinero Herguedas E. Mild renal insufficiency as a cardiovascular risk factor in non-proteinuric type II diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 64:191-9, 2004.

7. Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 28:164-76, 2005.

8. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 348:2285-93, 2003.

9. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 63:225-32, 2003.

10. Wong TY, Choi PC, Szeto CC y col. Renal outcome in type 2 diabetic patients with or without coexisting nondiabetic nephropathies. *Diabetes Care* 25:900-5, 2002.

11. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH y col. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 110:921-7, 2004.

12. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH y col. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 65:2309-20, 2004.

13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-86, 1993.

14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2

diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-53, 1998.

15. Levin SR, Coburn JW, Abiraira C y col. Effect of intensive glycemic control on microalbuminuria in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23:1478-85, 2000.

16. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339:69-75, 1998.

17. Lurbe E, Redon J, Kesani A y col. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 347:797-805, 2002.

18. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317:703-13, 1998.

19. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23(Suppl. 2):B-54-64, 2000.

20. Ruggenenti P, Fassi A, Llieva AP y col. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 351:1941-51, 2004.

21. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 271:275-9, 1994.

22. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J y col. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:870-8, 2001.

23. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: the Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329:1456-62, 1993.

24. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D y col. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-9, 2001.

25. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR y col. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-60, 2001.

26. Barnett AH, Bain SC, Bouter P y col. Angiotensin-receptor blockade versus converting-

enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 351:1952-61, 2004.

27. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 361:117-24, 2003.

28. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 26:2268-74, 2003.

29. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of adosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 41:64-8, 2003.

30. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 59:260-9, 2001.

31. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN y col. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364:685-96, 2004.

32. Gimeno Orna JA, Molinero Herguedas E, Sánchez Vaño R, Lou Arnal LM, Boned Juliani B, Castro Alonso FJ. Microalbuminuria presents the same vascular risk as overt CVD in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 74:103-9, 2006.

33. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB y col. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 110:227-39, 2004.

34. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 90:625-8, 2002.

35. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 28(Suppl. 1):S4-S36, 2005.

36. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GU, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348:383-93, 2003.



Biblioteca Biomédica SIIC

**Enero**

Annals of Clinical and Laboratory Science  
Journal of the Formosan Medical Association

**Febrero**

Anticancer Research  
Cancer Genomics & Proteomics  
Cardiovascular Research  
In Vivo  
Journal of Biomedicine and Biotechnology

**Marzo**

Acta Cytologica  
Cellular Oncology  
Clinical Hemorheology and Microcirculation

**Abril**

Acc CardioSource Review Journal  
Clinical and Vaccine Immunology  
High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention  
Journal of Cell Biology  
Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Medicine  
Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

**Mayo**

Acta Oto-Laryngologica  
Clinical Autonomic Research  
Immunology Letters

**Biblioteca Biomédica (BB) SIIC****Nuevas colecciones del 2006**

International Journal of Artificial Organs  
Journal of Experimental Medicine  
Journal of General Physiology  
Journal of Sports Medicine and Physical Fitness  
Mediators of Inflammation  
Pathology Research and Practice

**Junio**

Autoimmunity  
Cleft Palate-Craniofacial Journal  
Critical Reviews in Toxicology  
Ecotoxicology and Environmental Safety  
Environmental Toxicology and Chemistry  
European Journal of Ophthalmology  
Glia  
Inhalation Toxicology  
Journal of Medical Physics  
Journal of Nephrology  
Journal of Vascular Access  
Leprosy Review  
Neoplasma  
Platelets

Sar and Qsar in Environmental Research  
Substance Use & Misuse  
Toxicology Letters  
Toxin Reviews  
Visual Neuroscience

**Julio**

Sarcoma

**Agosto**

Annals of Thoracic Medicine  
Food Additives and Contaminants  
Gut  
Journal of Dermatological Science  
Scandinavian Journal of Work, Environment & Health  
Scanning

**Octubre**

Tobacco Control

**Noviembre**

American Scientist  
Journal of Knee Surgery  
Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus  
Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging  
Othopedics  
Pediatric Annals  
Psychiatric Annals

**Diciembre**

International Journal of Diabetes in Developing Countries  
Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases

Nuevas publicaciones periódicas estratégicas ingresadas a BB SIIC durante 2006.

# Sarcoma mieloide: características clinicopatológicas y evolución

## Myeloid sarcoma: clinicopathological features and therapy



José Angel Hernández Rivas, Columnista Experto de SIC  
Facultativo Especialista en Hematología, Hospital de  
Fuenlabrada, Madrid, España



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

### Abstract

*Myeloid sarcomas, defined in WHO's Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, are extramedullary tumors of granulocytic lineage formerly known as granulocytic sarcomas, chloromas or extramedullary leukemic tumors. Myeloid sarcomas occurred in 1.5-3% of patients with acute myeloid leukemia or in patients diagnosed with high-risk myelodysplastic or myeloproliferative syndromes. They may precede or occur with these disorders and they have been described in multiple locations. Diagnosis is based: 1) on morphological features, varying from an infiltrate of granulocytic mature cells to a diffuse infiltrate of myeloblastic, monoblastic or megakaryoblastic cells and 2) immunohistochemistry and immunophenotypic assays. These techniques may classify several categories of myeloid sarcomas with prognostic implications. Typical cytogenetical abnormalities are t(8;21), chromosome 16 abnormalities, translocations involving 11q23 and trisomy 8. Differential diagnosis includes aggressive non-Hodgkin's lymphomas, small round cell tumors, undifferentiated carcinomas and some non-malignant lesions. Generally, median overall survival and therapy are not different regarding to acute myeloid leukemias.*

**Key words:** myeloid sarcomas, extramedullary myeloid tumors, granulocytic sarcomas, chloromas

### Resumen

Los sarcomas mieloides, término acuñado en la reciente Clasificación de los Tumores Hematopoyéticos y de las Neoplasias Linfoides de la OMS, constituyen tumores extramedulares de línea granulocítica que anteriormente se conocían como sarcomas granulocíticos, cloromas o tumores leucémicos extramedulares. Se producen en el 1.5% a 3% de los pacientes con leucemias agudas y en algunos enfermos con síndromes mielodisplásicos o mieloproliferativos de riesgo alto. Pueden preceder, manifestarse concomitantemente con el diagnóstico de éstos o constituir una forma de recaída y se han descrito en múltiples localizaciones. El diagnóstico se basa en las características morfológicas –que pueden evidenciar desde la presencia de un infiltrado difuso de células maduras de estirpe granulocítica hasta la aparición de blastos mieloides, monocitoides o megacariocíticos– y en la inmunohistoquímica y el inmunofenotipo, que permiten clasificar diferentes tipos de sarcomas mieloides que pueden tener implicaciones pronósticas. Las anomalías citogenéticas más características son la t(8;21), alteraciones que afectan el cromosoma 16, traslocaciones que comprometen 11q23 y la trisomía del 8. El diagnóstico diferencial incluye algunos linfomas no hodgkinianos de alto grado de malignidad, tumores de células pequeñas redondas, carcinomas indiferenciados y algunas lesiones no malignas. En general, la mediana de supervivencia y el tratamiento no difieren de los de las leucemias agudas mieloides.

**Palabras clave:** sarcoma mieloide, tumor mieloide extramedular, sarcoma granulocítico, cloroma

La primera descripción de un tumor leucémico extramedular corresponde a Burns,<sup>1</sup> aunque hasta unos años después no se utilizó el término "cloroma",<sup>2</sup> el cual hacía referencia a la exis-

tencia de masas tumorales extramedulares de color verdoso. Este hecho se debe a la presencia en ellas de mieloperoxidasa, una enzima que está presente en algunos tumores extramedulares de estirpe leucémica. En 1967, Rappaport introdujo el término sarcoma granulocítico,<sup>3</sup> precisamente para incluir aquellos tumores que no se teñían de verde. Durante los últimos años se ha utilizado la denominación tumores mieloides extramedulares, definidos por Davey y col.,<sup>4</sup> que pretendía incluir todas las formas de infiltrados leucémicos no medulares y extramedulares. Recientemente, en la nueva clasificación de los tumores hematopoyéticos y de los tejidos linfoides de la Organización Mundial de la Salud<sup>5</sup> se definen como sarcomas mieloides (SM).

Los SM son masas tumorales de mieloblastos o células mieloides inmaduras que tienen una localización extramedular u ósea. El código asignado para su caracterización en la Clasificación Internacional de las Enfermedades Oncológicas (CIE-O)

Recepción: 3/5/2004 - Aprobación: 8/10/2004  
Primera edición, www.sicisalud.com: 29/11/2004  
Participaron en la investigación

José T. Navarro Ferrando, Licenciado en Medicina, Médico Adjunto de Hematología, Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

Josep M. Ribera Santasusana, Doctor en Medicina, Jefe de Servicio de Hematología Clínica, Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

Neus del Río Barcenilla, Licenciada en Medicina, Médico Adjunta de Análisis Clínicos, Servicio de Laboratorio, Hospital de Mataró, Mataró, España

María J. Fantova, Licenciada en Medicina, Médico Adjunta de Anatomía Patológica, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Mataró, Mataró, España

María A. Bosch Llobet, Jefe de Servicio de Laboratorio, Hospital de Mataró, Mataró, España  
Enviar correspondencia a: José Angel Hernández Rivas. Hospital de Fuenlabrada. Camino del Molino 2, 28942, Fuenlabrada, Madrid, España.



es el 9930/3. A pesar de que existen centenares de casos descritos, la mayoría constituyen casos clínicos aislados, series pequeñas de pacientes con SM o revisiones de la literatura, con lo que es difícil conocer la incidencia real de esta entidad. Aun así, es posible que en los pacientes con leucemias agudas mieloides (LAM) oscile entre 1.5% y 3% en la edad adulta<sup>6,7</sup> y alrededor del 11% en la edad infantil, como se ha publicado recientemente.<sup>8</sup> La afección cutánea es la más frecuente y es mucho más prevalente en las leucemias de estirpe monocítica,<sup>8</sup> lo que parece conferirles un pronóstico peor. Aun así cabe recordar que, como ejemplo, en series necrópsicas la afección del aparato genital femenino de pacientes con LAM es del 40%<sup>9</sup> y que la afección prostática en series *post mortem* se sitúa entre el 3% y el 9%,<sup>10</sup> aunque la afección clínicamente significativa es mucho más rara de lo que representan estas cifras.

Los SM pueden manifestarse como un tumor leucémico extramedular en ausencia de antecedentes o diagnóstico simultáneo de LAM, síndrome mielodisplásico (SMD) o síndrome mieloproliferativo crónico (SMPC), que es lo que se conoce como SM primario, acompañar el diagnóstico de LAM o ser la primera manifestación de una recaída de LAM, con afección de la médula ósea, o sin ella, por la leucemia.<sup>11</sup>

En los SM primarios puede existir un intervalo prolongado de tiempo (en ocasiones, meses o años) entre el diagnóstico del sarcoma granulocítico y el de la LAM. Los sarcomas granulocíticos pueden presentarse como lesión única o como múltiples lesiones y, aunque se han descrito en individuos de diferentes edades, son más frecuentes en la infancia y en adultos jóvenes.

Las manifestaciones clínicas que producen los SM son muy variadas y dependen en gran medida del órgano o del sistema en el que se desarrollan. En este sentido cabe recordar que se han descrito en prácticamente todos los lugares del organismo, como la piel<sup>12</sup> y el hueso,<sup>13</sup> que son las localizaciones más frecuentes;<sup>6</sup> en el aparato ginecológico,<sup>14</sup> localización que supone el 15% de los SM primarios y en la que el órgano más frecuentemente afectado es el ovario;<sup>11</sup> en la mama;<sup>15</sup> en el cristalino;<sup>16</sup> en diferentes sitios del tubo digestivo;<sup>17-20</sup> páncreas;<sup>21</sup> hígado;<sup>22</sup> ganglios linfáticos;<sup>23</sup> sistema nervioso;<sup>24,25</sup> riñón;<sup>26</sup> pulmón;<sup>27</sup> próstata;<sup>10</sup> órbita,<sup>28</sup> localización muy frecuente en la edad infantil;<sup>7</sup> o en el corazón<sup>29</sup>, entre otros.

La patogénesis de la acumulación extramedular en forma de tumores compuestos por blastos o células mieloides permanece por elucidar, aunque se han invocado como causas posibles la transformación de los monocitos o histiocitos en blastos<sup>30</sup> o un fenómeno de *homing* de las células mieloblásticas en determinados tejidos,<sup>31</sup> en el que la expresión anormal de algunas moléculas de adhesión por los blastos (fundamentalmente CD56) podría favorecer el asentamiento de las celulares tumorales leucémicas en tejidos extramedulares, lo que produciría la formación del SM.

El examen macroscópico de los SM muestra la presencia de un tejido de consistencia blanda y color blanquecino o verdoso (de ahí el término cloroma), que se pierde rápidamente con su exposición al aire. Hasta hace poco más de 10 años, la tasa de diagnósticos erróneos era muy alta, sobre todo en el caso de los SM primarios, se acercaba en algunas series al 50%,<sup>6,32</sup> lo que conllevaba posteriores problemas terapéuticos y pronósticos.

Este hecho se debe a que, desde el punto de vista morfológico, el diagnóstico diferencial es amplio y debe realizarse con diversas entidades como:

- a) linfomas no hodgkinianos, sobre todo de tipo Burkitt y linfomas difusos de célula grande;
- b) tumores de células redondas pequeñas, los cuales fundamentalmente se observan en niños, como los neuroblastomas, rabdomiosarcomas, el sarcoma de Ewing o los tumores neuroectodérmicos periféricos;
- c) diversos cánceres de histología indiferenciada así como histiocitosis o mastocitosis malignas;
- d) algunos pseudotumores y otras lesiones de naturaleza no maligna,<sup>5,31</sup> y
- e) metaplasia mielóide.

Las características microscópicas de los SM son las de un infiltrado difuso que puede invadir parcial o totalmente el órgano afectado por una población de células neoplásicas muy variables.

El tipo más frecuente de SM es el sarcoma granulocítico, el cual se compone de granulocitos, de sus precursores o de ambos, incluyendo mieloblastos. Al basarse en su grado de maduración se distingue una categoría blástica, otra indiferenciada (compuesta principalmente por mieloblastos y promielocitos) y, por último, una diferenciada (compuesta por las células granulopoyéticas más maduras). Por su parte, los sarcomas monoblásticos son menos comunes.

En la actualidad el diagnóstico se ha simplificado por la generalización de técnicas inmunohistoquímicas,<sup>32,33</sup> inmunofenotípicas<sup>34</sup> y citogenéticas,<sup>35</sup> las cuales permitieron que el número de casos diagnosticados erróneamente haya disminuido de manera notable.<sup>5</sup> Los mieloblastos y los neutrófilos son positivos para la tinción de mieloperoxidasa y estos últimos también lo son para la naftol cloroacetato esterasa. La lisozima se expresa frecuentemente en las variantes monoblásticas. Por su parte, aunque la expresión de CD45 traduce el origen leucocitario de las células neoplásicas estudiadas, a menudo no es expresado por los SM.

El perfil antigénico celular de los SM es similar al de las LAM, al expresar marcadores de línea mielóide en los sarcomas granulocitarios (CD13, CD33, CD117, CD99) o de línea monocitaria en los sarcomas monoblásticos (CD14, CD116, CD11c, CD68). En la mayoría de los casos CD43 es positivo, aunque este hecho no debería interpretarse a favor de un origen T de la neoplasia, sobre todo si CD3 es negativo. Asimismo, se comunicó la positividad en algunos casos de los marcadores CD15 y CD30, mientras que CD56 es frecuentemente expresado por las variantes monoblásticas y mielomonocitarias. Los SM de células megacarioblásticas expresan el factor VIII de la coagulación, CD31 y CD61 y los eritroblásticos glucoforina C y diversas proteínas de grupos sanguíneos.<sup>5,31-34</sup>

Las anomalías citogenéticas más frecuentes son la t(8;21),<sup>35,36</sup> las alteraciones que afectan el cromosoma 16 [inv (16), t(16;16)] y las traslocaciones en 11q23, las cuales son más frecuentes en la edad infantil, al encontrarse en el 28% de los casos de SM.<sup>8</sup> La trisomía del cromosoma 8 se ha descrito como la alteración citogenética más frecuente en la serie de Tsimberidou y col.<sup>37</sup>

Los SM se asocian con pronóstico malo a mediano plazo, a pesar de que el paciente sea joven y de que la mayoría de enfermos, si nos referimos exclusivamente a los SM primarios, muestran un estado general excelente en el momento de su presentación.<sup>38</sup> Es posible que los subtipos blásticos impliquen un pronóstico más desfavorable que el de las variantes más diferenciadas de SM, aunque este hecho debe confirmarse. En un análisis retrospectivo, Imrie y col.<sup>39</sup> observaron que la supervivencia media de los pacientes con SM primarios que habían recibido quimioterapia era de 22 meses y que la supervivencia global fue significativamente más prolongada que la de los enfermos que no recibieron tratamiento citostático.

A pesar de que en 1997 Byrd y col.<sup>40</sup> publicaron que los pacientes adultos con presencia de la t(8;21), una alteración citogenética tradicionalmente asociada con buen pronóstico en las LAM, presentaban tasas bajas de respuesta y una mala supervivencia, recientemente los autores del *Children's Cancer Group* comunicaron resultados diferentes en pacientes en edad pediátrica.<sup>8</sup> En dicho trabajo, además, exponen que los pacientes con SM cutáneos son los que presentan tasas peores de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (26% frente a 46% en los pacientes con SM que no se localizan en la piel). Por otra parte, en el análisis univariado, los enfermos con SM cutáneos presentaban factores asociados con peor pronóstico, como una cifra de leucocitos más alta, menor edad en el momento del diagnóstico, presencia de subtipos M4 o M5 de la clasificación FAB, infiltración meníngea por blastos y anomalías citogenéticas en el cromosoma 11.

El tratamiento de los SM, sean primarios o asociados a diagnóstico de leucemia o de síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo, es el de LAM.<sup>41</sup> Falta por analizar si la profilaxis del sistema nervioso central mediante quimioterapia intratecal, una de las razones invocadas de la mejor respuesta obtenida en niños, pueda significar un aumento de las tasas de respuesta y, lo que es más importante, de la supervivencia a largo término.

La administración de altas dosis de quimioterapia seguidas de la realización de un trasplante autólogo o alogénico de precursores hematopoyéticos logró la curación de la enfermedad en algunos pacientes,<sup>42-44</sup> aunque, como tuvimos la ocasión de comprobar en dos enfermas con SM del tracto ginecológico,<sup>14</sup> dichas estrategias terapéuticas pueden fracasar.

Por todo ello, se necesitan investigaciones futuras dirigidas a caracterizar mejor este tipo de neoplasias, al estudio de sus

factores pronósticos, a la obtención de esquemas nuevos de quimioterapia y a la aplicación de programas de tratamiento más agresivos encaminados a mejorar la supervivencia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007  
www.siic.salud.com

*Los autores no manifiestan "conflictos de interés".*


#### Bibliografía

- Burns A. Observations and surgical anatomy. «Head and Neck». London, England, Royce, p. 364, 1811.
- King A. A case of chloroma. *Monthly J Med* 17:97, 1853.
- Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. Atlas of Tumor Pathology, Section III, Fascicle 8. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology 241-247, 1967.
- Davey FR, Olson S, Kurec AS y col. The immunophenotyping of extramedullary myeloid cell tumors in paraffin-embedded tissue sections. *Am J Surg Pathol* 12:699-707, 1988.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). Myeloid Sarcoma. «World Health Organization Classification of Tumours. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues». IARC Press, Lyon, 104-105, 2001.
- Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ y col. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol* 13:1800-1816, 1995.
- Muss HB, Maloney WC. Chloroma and other myeloblastic tumors. *Blood* 42:721-728, 1973.
- Dusenbery KE, Howells WB, Arthur CD y col. Extramedullary leukemia in children with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 25:760-768, 2003.
- Oliva E, Ferry JA, Young RH y col. Granulocytic sarcoma of the female genital tract: a clinicopathologic study of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 21:1156-1165, 1997.
- Spethmann S, Heuer R, Hopfer H y col. Myeloid sarcoma of the prostate as first clinical manifestation of acute myeloid leukemia. *Lancet Oncol* 5:62-63, 2004.
- Reinhardt D, Pekrun A, Lakomek M y col. Primary myeloid sarcomas are associated with a high rate of relapse: report on 34 children from the acute myeloid leukemia-Berlin-Frankfurt-Münster studies. *Br J Haematol* 110:863-866, 2000.
- De Coninck A, De Hou MF, Peters O y col. Aleukemic leukemia cutis. *Dermatologica* 172:272-287, 1986.
- Conran MJC, Keohane C, Kearney PJ. Chloroma of the mandible: a problem of diagnosis and management. *Acta Paediatr Scand* 71:1041-1043, 1982.
- Hernández JA, Navarro JT, Rozman M y col. Primary myeloid sarcoma of the gynecologic tract: a report of two cases progressing to acute myeloid leukemia. *Leuk Lymph* 43:2151-2153, 2002.
- Shea B, Reddy V, Abbitt P y col. Granulocytic sarcoma (chloroma) of the breast: a diagnostic dilemma and review of the literature. *Breast J* 10:48-53, 2004.
- Strauchen JA, Gordon RE. Crystalline inclusions in granulocytic sarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 126:85-86, 2002.
- Antmen B, Haytac MC, Sasmaz I y col. Granulocytic sarcoma of gingiva: an unusual case with aleukemic presentation. *J Periodontol* 74:1514-1519, 2003.
- Ibrarullah M, Sambasivai K, Reddy MK y col. Granulocytic sarcoma of esophagus. *Gastrointest Endosc* 57:238, 2003.
- Toubai T, Kondo Y, Ogawa T y col. A case of leukemia of the appendix presenting as acute appendicitis. *Acta Haematol* 109:199-201, 2003.
- Xavier SG, Fagundes EM, Hassan R y col. Granulocytic sarcoma of the small intestine with CBF/MYH11 fusion gene: report of an aleukemic case and review of the literature. *Leuk Res* 27:1063-1066, 2003.
- Breccia M, D'Andrea M, Mengarelli A y col. Granulocytic sarcoma of the pancreas successfully treated with intensive chemotherapy and stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 70:190-192, 2003.
- Alama Zaragoza MA, Robles Iniesta A, Roca Adelantado I y col. Hepatic granulocytic sarcoma: an unusual presentation. *An Med Interna* 20:141-144, 2003.
- Kojima M, Nakamura S, Shimizu K y col. Granulocytic sarcoma presenting with lymph node infarction at disease onset. *APMIS* 111:1133-1136, 2003.
- Sood BR, Sharma B, Kumar S y col. Facial palsy as first presentation of acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 74:200-201, 2003.
- Buckland ME, Scolyer RA, Donellan MB y col. Spinal chloroma presenting with triplegia in an aleukaemic patient. *Pathology* 33:386-389, 2001.
- Park HJ, Jeong DH, Song HG y col. Myeloid sarcoma of both kidneys, the brain, and multiple bones in a nonleukemic child. *Yonsei Med J* 44:740-743, 2003.
- De Paz R, Canales MA, Hernández-Navarro F. Granulocytic sarcoma (chloroma) of the lung. *Br J Haematol* 120:176, 2003.
- Soker M, Cakmak S, Ayyildiz O y col. Bilateral orbital granulocytic sarcoma as a presenting sign of acute myeloid leukemia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 40:358-360, 2003.
- Makaryus AN, Tung F, Liu W y col. Extensive neoplastic cardiac infiltration in a patient with acute myelogenous leukemia: role of echocardiography. *Echocardiography* 20:539-544, 2003.
- Kaiserling E, Horny HP, Geerts ML y col. Skin involvement in myelogenous leukemia: morphologic and immunophenotypic heterogeneity of skin infiltrates. *Modern Pathology* 7:771-779, 1994.
- Audouin J, Comperat E, Le Tourneau A y col. Myeloid sarcoma: clinical and morphologic criteria useful for diagnosis. *Int J Surg Pathol* 11:271-282, 2003.
- Muller S, Sangster G, Crocker J y col. An immunohistochemical and clinicopathological study of granulocytic sarcoma (chloroma). *Hemat Oncol* 4:101-112, 1986.
- Quintinilla-Martínez L, Zukerberg LR, Ferry JA y col. Extramedullary tumors of lymphoid or myeloid blasts. The role of immunohistology in diagnosis and classification. *Am J Clin Pathol* 104:431-443, 1995.
- Chang CC, Eshoa C, Kampalath B y col. Immunophenotypic profile of myeloid cells in granulocytic sarcoma by immunohistochemistry. Correlation with blast differentiation in bone marrow. *Am J Clin Pathol* 114:807-811, 2000.
- Byrd JC, Weiss RB. Recurrent granulocytic sarcoma. An unusual variation of acute myelogenous leukemia associated with 8;21 chromosomal translocation and blast expression of the neural cell adhesion molecule. *Cancer* 73:2107-2112, 1994.
- Somjee S, Borker A, Gardner R y col. Multiple granulocytic sarcoma in acute myeloblastic leukemia with simultaneous occurrence of t(8;21) and trisomy 8. *Leuk Lymph* 42:1139-1144, 2001.
- Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Estey E y col. Outcome in patients with nonleukemic granulocytic sarcoma treated with chemotherapy with or without radiotherapy. *Leukemia* 17:1100-1103, 2003.
- Tuset E, Ribera JM, Vaquero M y col. Sarcoma granulocítico: estudio e cinco casos. *Med Clin (Barc)* 104:377-380, 1995.
- Imrie KR, Kovacs MJ, Selby D y col. Isolated chloroma: the effect of early antileukemic therapy. *Ann Int Med* 123:351-353, 1995.
- Byrd JD, Weiss RB, Arthur DC y col. Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8;21) (q22;q22): results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *J Clin Oncol* 15:466-475, 1997.
- Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer* 94:1739-1746, 2002.
- Huter O, Brezinka C, Nachbaur D y col. Successful treatment of primary extramedullary leukemia of the uterus with radical surgery, chemotherapy, autologous bone marrow transplantation and prophylactic local irradiation. *Bone Marrow Transplant* 18:663-664, 1996.
- Bekassy AN, Hermans J, Gorin NC. Granulocytic sarcoma after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective European multicenter survey. *Acute and Chronic Leukemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant* 17:801-808, 1996.
- Hung GY, Chiou TJ, Hsieh YL y col. Non-myeloablative allogeneic bone marrow transplantation for orbital granulocytic sarcoma associated with t(8;21) (q22;q22) in acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 29:67-70, 2002.

# Actualización sobre los tumores carcinoides gastrointestinales

## Recent advances in diagnosis of gastrointestinal carcinoid tumors

Dimitrios Dimitroulopoulos, Columnista Experto de SIC  
Department of Gastroenterology, "Agios Savvas" Cancer Hospital,  
Atenas, Grecia

 Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

### Abstract

*The carcinoid tumor, argentaffinoma, is a member of a very exclusive neoplastic family known as neuroendocrine or amine precursor uptake and decarboxylation (APUD) tumors. Carcinoids have been found to arise from almost every organ and system derived from the primitive endoderm, but most frequently originated from the gastrointestinal tract, accounting for approximately half of all gastrointestinal endocrine tumors. Over 95% of all gastrointestinal carcinoids are located in only three sites: the appendix, rectum and small intestine. Irrespectively to their location, carcinoids are capable of producing various peptides. These tumors may present at different disease stages with either hormonal or hormonal-related symptoms/syndromes, or without hormonal symptoms and may occur either sporadically or as a part of hereditary syndromes. Their clinical course is often indolent but can also be aggressive and resistant to treatment. This review provides a broad outline of progress that has been made in the elucidation of their clinical and laboratory diagnosis including recent advances in genetics, molecular biology, histopathology, biochemical markers, radiologic and scintigraphic imaging and endoscopy of gastrointestinal carcinoid tumors.*

**Key words:** carcinoid, neuroendocrine tumors, gastrointestinal carcinoid, somatostatin, octreoscan

### Resumen

Los tumores carcinoides, argentaftinomas, son miembros de una familia particular de tumores conocida como familia de tumores neuroendocrinos o del sistema APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*: captación y descarboxilación de precursores de aminas). Los tumores carcinoides se originan en los órganos y sistemas derivados del endodermo primitivo, pero más frecuentemente en el tracto gastrointestinal, donde representan aproximadamente la mitad de todos los tumores endocrinos gastrointestinales. Más del 95% de todos los carcinoides gastrointestinales se localizan en tres sitios: el apéndice, el recto y el intestino delgado. Independientemente de su localización, los carcinoides pueden sintetizar varios péptidos. Estos tumores pueden presentarse en diferentes estadios patológicos con síntomas o síndromes hormonales o sin ellos, y pueden presentarse en forma esporádica o como parte de síndromes hereditarios. Su evolución clínica suele ser indolente pero también puede ser agresiva y resistente al tratamiento. Esta revisión describe el progreso realizado en el esclarecimiento de su diagnóstico clínico y de laboratorio e incluye avances recientes en genética, biología molecular, histopatología, marcadores bioquímicos, diagnóstico por imágenes radiológico y centellográfico y endoscopia de los tumores carcinoides gastrointestinales.

**Palabras clave:** carcinoides, tumores neuroendocrinos, carcinoides gastrointestinales, somatostatina, octreoscan

### Antecedentes

El carcinoides o argentaftinoma es miembro de una familia especial de tumores conocida como familia de tumores neuroendocrinos o APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*: captación y descarboxilación de precursores de aminas); se origina de casi todos los órganos y sistemas derivados del tracto gastrointestinal (GI) y representa aproximadamente la mitad de todos los tumores endocrinos GI.<sup>1</sup>

Los tumores carcinoides del tracto GI atrajeron la atención de la comunidad médica desde su primera identificación a fines del siglo XIX. El término "carcinoides" (similar a un carcinoma) fue introducido en el vocabulario médico en 1907 por Oberndorfer para describir un tipo de tumores que él creía que se comportaban en forma más indolente que los adenocarcinomas.<sup>2</sup> En 1914, Gosset y Masson establecieron que los carcinoides deberían ser considerados como tumores endocrinos, y en 1963, Williams y Sandler propusieron una clasificación de acuerdo con su sitio de origen embriológico como carcinoides del intestino anterior (tracto respiratorio, páncreas, sistema biliar, tracto GI superior), carcinoides del intestino medio (intestino delgado, apéndice, ciego y colon proximal) y carcinoides del intestino posterior (colon distal y recto).<sup>3,4</sup>

La incidencia de tumores carcinoides varía con el sexo, la edad y la raza.<sup>5-7</sup> La incidencia global se estima entre 0.7 y 2 casos por 100 000 personas en EE.UU., Europa y Japón, pero en las autopsias la frecuencia tiende a ser más elevada.<sup>5-9</sup>

Este artículo ofrece una actualización relevante del diagnóstico clínico y de laboratorio de los tumores carcinoides GI y resume brevemente sus características principales.

### Genética

El sustrato genético de la tumorigénesis de los carcinoides aún no se comprende por completo. Los tumores neuroendocrinos GI pueden asociarse con varios síndromes genéticos como el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 (MEN-1), la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y el síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) y un gran número de mutaciones hereditarias y familiares de p53, K-ras-2, MEN-1, bcl-2, C-raf-1, n-myc y c-jun, relación bcl-2/bax anormal y ploidía ADN han sido correlacionadas con factores pronósticos de los tumores citados más arriba.<sup>10-16</sup>

Las aberraciones en estos genes –que en células normales cumplen un papel importante en la supresión tumoral– pueden conducir a la aparición de diversas neoplasias, incluso tumores carcinoides.

**p53:** La proteína p53 está codificada en el cromosoma 17. Aunque su gen natural tiene una corta vida media, la gran mayoría de los tipos mutantes presentan una vida media más larga y por esta razón pueden ser detectados con facilidad, principalmente en los tumores carcinoides pulmonares.<sup>17,18</sup>

**bcl-2:** En un estudio, bcl-2 ha sido implicado como oncogén activo en las fases tempranas del proceso carcinogénico en los carcinoides gástricos.<sup>19</sup>

**MEN-1:** Menos del 10% de los pacientes con el síndrome MEN-1 tienen tumores carcinoides.<sup>20</sup> Por otro lado, 44% a 78% de los pacientes con tumores carcinoides espontáneos presentan pérdida del estado heterocigota en el cromosoma 11 (11q13), donde se localiza el gen MEN-1.<sup>20,21</sup> Aproximadamente 30% de los individuos con MEN-1 presentan carcinoides gástricos y se produce

Recepción: 26/5/2006 - Aprobación: 16/11/2006

Primera edición, www.sic.salud.com: 9/12/2006

Enviar correspondencia a: Dimitrios Dimitroulopoulos, Department of Gastroenterology, "Agios Savvas" Cancer Hospital, GR-152 34, Atenas, Grecia.

pérdida del estado heterocigota en la ubicación 11q13 en 75% de los carcinoides del síndrome de Zollinger-Ellison de MEN-1 y en 41% de los gastrinomas de MEN-1.<sup>23</sup> La pérdida del estado heterocigota en varias localizaciones distalmente a 11q13 y alteraciones en otros cromosomas (4q, 4p, 5, 9p, 16q, 17q, 18q, 18p, 19q, 19p, 20q) han sido implicadas en la aparición de tumores carcinoides del intestino medio.<sup>24-27</sup> Finalmente, las alteraciones del cromosoma 11 pueden desempeñar un papel importante en la aparición de carcinoides del intestino anterior.<sup>27</sup>

**NF1:** Las mutaciones del gen NF1 se observaron en un pequeño número de pacientes con tumores carcinoides duodenales ubicados en la ampolla de Vater.<sup>28-30</sup>

### Biología molecular

La activación del sistema del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1)-receptor IGF1 es un evento crítico en los procesos de transformación y tumorigénesis de los carcinoides GI. Se describieron dos transcritos ARNm IGF1 empalmados en forma alternativa que difieren en la secuencia codificante en sólo tres nucleótidos. La evaluación de la expresión alternativa de estas isoformas demostró una expresión significativamente superior de ambos transcritos en las células tumorales de los carcinoides GI.<sup>31</sup> Además, se ha propuesto el bloqueo de la señalización IGF1 mediante la inducción de la vía raf-1/MEK1 como posible blanco terapéutico en estas neoplasias malignas del tracto GI.<sup>32</sup>

También se demostró la presencia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), del factor de crecimiento transformante a y b (TGF- $\alpha$  y TGF- $\beta$ ) y del receptor del factor de crecimiento epidérmico (PDGF) en carcinoides GI y en algunos casos de metástasis.<sup>33-37</sup>

Recientes estudios sugieren la sobreexpresión de varias proteínas, como CDX2, NAP1L1, MAGE-D2, MTA1, TPH, VMAT1, que podrían constituir potenciales marcadores para el diagnóstico y diagnóstico diferencial de estas neoplasias.<sup>38-40</sup>

Finalmente, la manipulación de la vía de transducción de la señal Notch 1 en células carcinoides humanas podría ser útil para ampliar los blancos terapéuticos (y paliativos) de los pacientes con carcinoides.<sup>41</sup>

### Estadificación clinicopatológica

Debido a que el término "carcinoides" ya no resulta adecuado para cubrir el espectro morfológico y biológico completo de neoplasias del sistema celular neuroendocrino diseminado, la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso para estos tumores la denominación general de "tumor neuroendocrino" y "carcinoma neuroendocrino".

#### Tumores neuroendocrinos del intestino anterior

De acuerdo con las recomendaciones de la *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS), los tumores neuroendocrinos gástricos se clasifican en tumores bien diferenciados (la gran mayoría) y poco diferenciados.<sup>44,45</sup>

Se identificaron tres subtipos de carcinoides gástricos bien diferenciados, denominados carcinoides similar células enterocromafines (ECL) o eclomas (tipos I, II y III).

#### Tumores neuroendocrinos del intestino medio

De acuerdo con las indicaciones de la OMS, los tumores del duodeno y del yeyuno superior se clasifican juntos.<sup>46</sup> Predominan los tumores bien diferenciados (carcinoides). La mayoría de ellos están compuestos principalmente por células productoras de gastrina, somatostatina o serotonina. Pueden ser benignos o de conducta incierta (grupo 1 OMS), o de bajo grado de malignidad (grupo 2 OMS). Los carcinomas poco diferenciados (grupo 3 OMS) son infrecuentes y muy malignos.

Los tumores carcinoides del yeyuno distal e íleon son principalmente tumores de células enterocromafines que contienen serotonina.

Clinicopatológicamente se clasifican en:

- tumores endocrinos bien diferenciados (carcinoides),
- tumores de conducta incierta,
- carcinomas endocrinos bien diferenciados (carcinoides malignos),
- carcinomas endocrinos poco diferenciados,
- carcinomas mixtos exocrino-endocrinos de moderado a alto grado de malignidad.

Por otra parte, los tumores endocrinos del apéndice se clasifican en:

- tumores endocrinos bien diferenciados (carcinoides),
- carcinomas endocrinos bien diferenciados (carcinoides malignos),
- carcinomas mixtos exocrino-endocrinos,
- carcinoides de células caliciformes de bajo grado de malignidad.

#### Tumores neuroendocrinos del intestino posterior

De acuerdo con las recomendaciones de la OMS y de la ENETS, la estadificación clinicopatológica y la clasificación de los carcinoides del intestino posterior es la siguiente:<sup>44,46</sup>

- tumores endocrinos bien diferenciados (carcinoides),
- carcinomas endocrinos bien diferenciados (carcinoides malignos),
- carcinomas endocrinos poco diferenciados (carcinomas de células pequeñas).

### Diagnóstico clínico

Los tumores carcinoides son neoplasias de crecimiento lento, en muchos casos clínicamente silentes durante años y suelen detectarse cuando se produjeron metástasis y se presenta el síndrome típico.

Suelen presentarse con manifestaciones clínicas vagas y se requiere un gran número de procedimientos de estudio antes de establecer el diagnóstico.

Aunque el diagnóstico clínico se basa en los síntomas, es necesario obtener la confirmación bioquímica.<sup>47</sup> Por otra parte, debe determinarse la localización topográfica de la lesión primaria y de las metástasis para elegir la estrategia terapéutica. Finalmente, debe tenerse cuidado de considerar aspectos específicos de los carcinoides, como multicentricidad, neoplasias asociadas, manifestaciones peritoneales y cardíacas y fibrosis y asociación con síndrome MEN o historia familiar.<sup>48</sup>

#### Marcadores bioquímicos

**Ácido 5-hidroxiindolacético urinario (5-HIAA):** Entre los marcadores de laboratorio, el más ampliamente disponible es el 5-HIAA en orina de 24 horas. Sus niveles pueden aumentar por ciertos alimentos ricos en serotonina (tomate, kiwi, frutas secas, ananá, berenjena, ciruela, etc.) y varias drogas (cumarina, reserpina, nicotina, cafeína, melfalán, paracetamol, fenacetina, fenobarbital), por lo que durante la recolección de la muestra unos y otras deben ser evitados. No obstante, su especificidad es aproximadamente del 88%.<sup>49,50</sup> Por otra parte, el etanol, la aspirina, los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) y la ranitidina pueden disminuir falsamente sus niveles.

El 5-HIAA es un marcador tumoral sensible para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con síndrome carcinoides y debe ser determinado en orina de 24 horas en dos ocasiones.<sup>44</sup>

Tres de cada cuatro pacientes con carcinoides del intestino medio excretan 5-HIAA urinario, como lo hacen aproximadamente un tercio de los pacientes con carcinoides del intestino anterior. Los pacientes con carcinoides del intestino posterior no excretan esta sustancia. Hace unos años se describió un análisis para determinar 5-HIAA sérico, que presentaba similar especificidad, sensibilidad y potencial diagnóstico que el examen urinario.<sup>51</sup>

**Cromograninas:** La familia de cromograninas (Cg) comprende al menos 3 glicoproteínas ácidas hidrosolubles diferentes (CgA, CgB, CgC) almacenadas en las vesículas granulares de las células endocrinas y neuroendocrinas. Los niveles plasmáticos elevados de Cg son cada vez más reconocidos como marcadores útiles en los tumores neuroendocrinos GI, incluyendo los carcinoides.<sup>52,53</sup>

Si bien se comunicó una sensibilidad del 100% para CgA, 86% para CgB y sólo 5% para CgC, las concentraciones elevadas de CgA no siempre son específicas para los tumores neuroendocrinos, ya que varias enfermedades malignas (adenocarcinoma prostático) y benignas (deterioro renal, insuficiencia hepática, gastritis atrófica, enfermedades intestinales inflamatorias, etc.) pueden asociarse con niveles plasmáticos elevados de CgA.<sup>54-57</sup>

La concentración de CgA se correlaciona en muchos casos con la carga tumoral. Se observaron niveles elevados de CgA en pacientes con carcinoides del intestino medio y con enfermedad hepática metastásica.<sup>58</sup>

Para los carcinoides del intestino posterior y anterior, la CgA parece ser un marcador más temprano y sensible que el 5-HIAA.<sup>54,59-61</sup>



Existen numerosos equipos para la determinación de CgA. Strisber y col. compararon tres de éstos e informaron sensibilidad y especificidad satisfactorias pero no similares.<sup>62</sup>

Recientemente se desarrolló una nueva metodología QRT-PCR para la detección de CgA, con una sensibilidad 200 veces mayor que la de los métodos inmunohistoquímicos.<sup>63</sup>

**Otros marcadores:** Se describieron otros marcadores bioquímicos, como bradiquinina, sustancia P, neurotensina, gonadotropina coriónica humana (HCG), neuropéptido K y neuropéptido PP. No obstante, la especificidad de estos marcadores o su valor predictivo fue inferior al de la CgA o el 5-HIAA.<sup>27</sup>

En la gran mayoría de pacientes con tumores carcinoides del intestino medio se identificaron niveles elevados de neuroquinina A (NKA).<sup>64</sup>

Los tumores positivos para fosfatasa ácida específica para próstata pueden asociarse con elevación de los niveles de la fosfatasa ácida sérica.<sup>65</sup> También pueden estar aumentados los niveles de HCG-beta.<sup>65</sup>

La deficiencia bioquímica de niacina parece ser más prevalente en pacientes con síndrome carcinóide recientemente diagnosticados, en comparación con los controles.<sup>66</sup>

### Métodos por imágenes radiográficas y nucleares

La radiología y los métodos por imágenes nucleares cumplen un importante papel en el diagnóstico y tratamiento de los tumores carcinoides. Por otro lado, las imágenes extensas son importantes para la estadificación.

**Octreoscan:** El centellograma para receptores de somatostatina con el análogo de somatostatina marcado con <sup>111</sup>In (DTPA-d-Phe-10-[octreotide]) –octreoscan– es un método muy sensible para la demostración de los tumores positivos para receptores de somatostatina y sus metástasis.<sup>67,68</sup>

Este análogo comparte el perfil de unión a receptores de octreotide, lo que lo hace un radiofármaco ideal para detectar tumores positivos para somatostatina 2 y 5.<sup>69</sup>

Los carcinoides GI expresan numerosos subtipos de receptores para somatostatina, pero en la gran mayoría de estos tumores predomina el receptor 2 para somatostatina.<sup>70</sup> Por tanto, el octreoscan es un método efectivo para detectar lesiones inaparentes mediante técnicas de diagnóstico por imágenes radiológicas, con una sensibilidad global de 80% a 90%.<sup>67,71</sup>

La aplicación intraoperatoria de este método se encuentra en investigación. Si bien parece ser, en teoría, superior al centellograma externo para receptores de somatostatina, existen varias limitaciones prácticas y técnicas para su uso.<sup>72</sup> Puede emplearse [<sup>111</sup>In-DOTA<sup>0</sup>]lanreotide además de <sup>111</sup>In-pentetreotide.<sup>73</sup>

La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) demostró mejorar la precisión del centellograma para receptores de somatostatina en tumores carcinoides abdominales. La SPECT con <sup>111</sup>In-pentetreotide parece ser más sensible que el centellograma planar, ya que aumenta el número de localizaciones tumorales visibles con hallazgos positivos, por lo que cumple un importante papel en el mapeo de la diseminación tumoral, así como en las decisiones terapéuticas.<sup>74-77</sup> Por lo tanto, el empleo de imágenes por SPECT se recomienda en: 1) pacientes con síndromes clínicos funcionantes específicos o con un tumor carcinóide conocido e imágenes planares normales, 2) cuando las imágenes planares son anormales sólo en el tumor primario, 3) para confirmar la ausencia de otras metástasis en pacientes con metástasis hepáticas conocidas, 4) para mejorar la detección de lesiones con baja densidad de receptores e imágenes planares inciertas y 5) para determinar con exactitud la localización anatómica de algunas lesiones.<sup>78</sup>

**Otras técnicas nucleares centellográficas:** Se ha utilizado la detección con radiomarcación con <sup>123</sup>I-meta-yodobencilguanidina (MIBG) y <sup>131</sup>I-MIBG sola o en combinación con tomografía computarizada.<sup>69,79</sup> La <sup>123</sup>I-MIBG tiene una sensibilidad global entre 55% y 70% y una especificidad de 95% y es menos sensible que el octreoscan para la detección de tumores primarios. Además, su papel es limitado en pacientes en tratamiento con octreotide de acción prolongada en quienes las imágenes pueden alterarse por ocupación de los receptores para somatostatina tumorales con el análogo.<sup>27,69,80</sup>

El centellograma óseo con <sup>99m</sup>TcMDP fue empleado para identificar metástasis óseas de tumores neuroendocrinos. Aunque las tasas de detección fueron similares que las obtenidas con octreoscan, la combinación de ambos métodos no es superior a la centellografía con <sup>111</sup>In-pentetreotide.<sup>27,81</sup>

**Tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética nuclear (RMN):** La realización de TC o RMN con contraste del abdomen superior e inferior en pacientes con carcinoides GI permite la localización más precisa de los depósitos tumorales. Aunque la TC y la RMN proveen información importante respecto de la localización de los sitios de metástasis de tumores carcinoides GI, sus tasas de detección y de sensibilidad son inferiores a las del octreoscan (80% frente a 89% y 80% frente a 84%, respectivamente).<sup>82</sup> La combinación de los métodos mencionados con centellograma con <sup>111</sup>In-pentetreotide permite mayor precisión para la detección de metástasis hepáticas y ganglionares que cada método por separado en pacientes con tumores carcinoides GI.<sup>67,77</sup>

**Tomografía por emisión de positrones (PET):** Si bien la experiencia con el empleo de PET en pacientes con tumores neuroendocrinos GI es limitada, varios estudios, en general pequeños, no mostraron superioridad del método en comparación con octreoscan, TC o RMN.<sup>82-84</sup>

Recientemente, Orlefors y col. informaron tasas de detección del 95% y superioridad del PET con (11C)-5 hidroxitriptófano en comparación con TC y centellograma para receptores de somatostatina en pacientes con tumores neuroendocrinos.<sup>85</sup>

El [68Ga]-DOTATOC parece ser un marcador promisorio para PET para visualizar tumores neuroendocrinos y sus metástasis, según un estudio piloto con cuatro pacientes. Parece ser superior que el [<sup>111</sup>In]-DTPAOC, especialmente para detectar tumores pequeños o tumores que presentan una baja densidad de receptores para somatostatina.<sup>86</sup>

Al comparar varias técnicas de diagnóstico por imágenes (PET, TC, RMN, PET/TC, PET/RMN) para evaluar la extensión del compromiso metastásico en pacientes con tumores carcinoides GI, Seeman y col. informaron superioridad de la PET para la detección de ganglios linfáticos y metástasis óseas y superioridad de la RMN para la detección de metástasis hepáticas.

Por otro lado, la combinación PET/RMN fue descrita como una modalidad diagnóstica promisorio debido a falta de exposición a radiación y a la elevada resolución para tejidos blandos.<sup>87</sup>

### Procedimientos endoscópicos

**Gastroscopia y colonoscopia:** Las endoscopias GI alta y baja son, en la mayoría de los casos, los procedimientos diagnósticos iniciales para la detección de carcinoides GI. La gastroscopia con múltiples biopsias de tejido tumoral y no tumoral es esencial para el diagnóstico y localización de carcinoides del tracto GI superior para distinguir los diferentes tipos de tumores gástricos y para excluir la infección por *Helicobacter pylori*. Aunque los tumores carcinoides raramente se originan del tracto GI superior y suelen hallarse accidentalmente mediante estudios endoscópicos, su tamaño puede indicar una enfermedad más grave y peor pronóstico.<sup>88</sup>

En caso de un carcinóide del intestino medio de primario desconocido, la colonoscopia permite identificar la localización primaria en el íleon distal, en la válvula ileocecal o en el colon derecho.

La gran mayoría de las lesiones en el recto serán diagnosticadas también por vía endoscópica. Muchas lesiones se presentan como pólipos y se arriba al diagnóstico luego de los estudios histológicos. La evaluación endoscópica completa es útil para excluir enfermedad colónica concomitante como parte de la estadificación y la posibilidad de carcinoma sincrónico. Las características endoscópicas de los tumores carcinoides de recto fueron bien establecidas varios años atrás.<sup>88</sup> La depresión central de la mucosa o la ulceración sugieren elevado potencial metastásico.<sup>89</sup>

**Enteroscopia:** Debido a que es un procedimiento incómodo que demanda mucho tiempo, no ampliamente disponible y con baja sensibilidad (21% a 52%), su papel para el diagnóstico de tumores carcinoides del intestino medio es limitado.<sup>91</sup>

**Cápsula endoscópica:** Aún no se conoce bien la utilidad de

este método para la detección de carcinoides intestinales pequeños.<sup>92</sup> Si bien parece ser superior a la TC o a los estudios con bario, sus tasas de sensibilidad y especificidad con el sistema rápido de identificación de sangre sospechosa (SBIS, por su sigla en inglés) fueron bajas, en una serie que incluyó 7 pacientes con carcinoides. Por tanto, aún es necesaria una revisión completa al respecto.<sup>93,94</sup>

**Ecografía endoscópica:** La ecografía endoscópica es un método muy sensible para detectar tumores carcinoides del estómago y duodeno y es superior a la ecografía convencional, en particular para la detección de pequeñas lesiones localizadas en la pared intestinal, ya que puede detectar lesiones luminales de sólo 2 a 3 mm de tamaño.<sup>95,96</sup>

También es muy útil para evaluar carcinoides de recto antes de la cirugía. La ecografía endoscópica puede determinar en forma precisa el tamaño tumoral, la profundidad de la invasión y la presencia o ausencia de metástasis ganglionares pararectales. También sumada a otras técnicas de estudio, confiere información importante respecto de la elección del tratamiento.<sup>97-99</sup>

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007  
www.siic.salud.com

*El autor no manifiesta "conflictos de interés".*

## Bibliografía

- Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci S, Root RK (eds). Harrison's principles of internal medicine (12th ed), New York: McGraw Hill, 1991.
- Oberndorfer S. Karzinoid tumoren des dunndarms. Frank Z Pathol 1:426-429, 1907.
- Gosset A, Masson P. Tumeurs endocrines de l'appendice. Presse Med 22:237-240, 1914.
- Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. Lancet 1:238-239, 1963.
- Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. Cancer 79:813-829, 1997.
- Newton JN, Swerdlow AJ, Dos Santos Silva IM et al. The epidemiology of carcinoid tumours in England and Scotland. Br J Cancer 70:939-942, 1994.
- Lu Cortez L, Clemente C, Puig V, Mirada A. Carcinoid tumor. An analysis of 131 cases. Rev Clin Esp 194:291-293, 1994.
- Soga J. Carcinoids of the rectum: An evaluation of 1271 reported cases. Surg Today 27:112-119, 1997.
- Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. Acta Pathol Microbiol Scand [A] 84:322-330, 1976.
- Zirbes TK, Lorenzen J, Baldus SE et al. Apoptosis and expression of bcl-2 protein are inverse factors influencing tumour cell turnover in primary carcinoid tumours of the lung. Histopathology 83:123-128, 1998.
- Przygodzki RM, Finkelstein SD, Langer JC et al. Analysis of p53, K-ras-2 and C-raf-1 in pulmonary neuroendocrine tumors. Correlation with histological subtype and clinical outcome. Am J Pathol 148:1531-1541, 1996.
- Dong Q, Debelenko LV, Chandrasekharappa SC et al. Loss of heterozygosity at 11q13: analysis of pituitary tumors, lung carcinoids, lipomas and other uncommon tumors in subjects with familial multiple endocrine neoplasia type 1. J Clin Endocrinol Metab 82(5):1416-1420, 1997.
- Debelenko LV, Brambilla E, Agarwal SK et al. Identification of MEN1 gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung. Hum Mol Genet 6:2285-2290, 1997.
- Brambilla E, Negoescu A, Gazzeri S et al. Apoptosis-related factors p53, bcl2 and bax in neuroendocrine lung tumors. Am J Pathol 149:1941-1952, 1996.
- Werner P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. Am J Med 16:363-371, 1954.
- Sagara M, Sugiyama F, Horiguchi H et al. Activation of the nuclear oncogenes N-myc and c-jun in carcinoid tumors of transgenic mice carrying the human adenovirus type 12 E1 region gene. DNA Cell Biol 14:95-101, 1995.
- Cheng JY, Sheu LF, Meng CL, Lin JC. Expression of p53 protein in colorectal carcinoids. Arch Surg 131:67-70, 1996.
- Neary PC, Redmond PH, Houghton T, Watson GR, Bouchier-Hayes D. Carcinoid disease: review of the literature. Dis Colon Rectum 40:349-362, 1997.
- Azzoni C, Dogliani C, Viale G et al. Involvement of bcl-2 oncoprotein in the development of enterochromaffin like cell gastric carcinoids. Am J Surg Pathol 20:433-441, 1996.
- Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. Lancet 352(9130):799-805, 1998.
- Jakobovitz O, Nass D, DeMarco L et al. Carcinoid tumors frequently display genetic abnormalities involving chromosome 11. J Clin Endocrinol Metab 81:3164-3167, 1996.
- Walch AK, Zitzelsberger HF, Aubele MM et al. Typical and atypical carcinoid tumors of the lung are characterized by 11q deletions as detected by comparative genomic hybridization. Am J Pathol 153:1089-1098, 1998.
- Debelenko LV, Zhuang Z, Emmert-Buch MR et al. Allelic deletions on chromosome 11q13 in multiple endocrine neoplasia type 1-associated and sporadic gastrinomas and pancreatic endo-crine tumors. Cancer Res 57:2238-2243, 1997.
- Tonnie H, Toliat MR, Ramel C et al. Analysis of sporadic neuroendocrine tumours of the enteropancreatic system by comparative genomic hybridization. Gut 48:536-541, 2001.
- Kytola S, Hoog A, Nord B et al. Comparative genomic hybridization identifies loss of 18q22-qter as an early and specific event in tumorigenesis of midgut carcinoids. Am J Pathol 158:1803-1808, 2001.
- Kytola S, Nord B, Elder EE et al. Alterations of the SDHD gene locus in midgut carcinoids, Merkel cell carcinomas, pheochromocytomas and abdominal paragangliomas. Genes Chromosomes Cancer 34:325-332, 2002.
- Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status on gastrointestinal carcinoids. Gastroenterology 128:1717-1751, 2005.
- Lips CJ, Lentjes EG, Hoppener JW. The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. Ann Clin Biochem 40:612-627, 2003.
- Capelli C, Agosti B, Braga M et al. Von Recklinghausen's neurofibromatosis associated with duodenal somatostatinoma. A case report and review of the literature. Minerva Endocrinol 29:19-24, 2004.
- Mayoral W, Salcedo J, Al-Kawas F. Ampullary carcinoid tumor presenting as acute pancreatitis in a patient with Recklinghausen's disease: care report and review of the literature. Endoscopy 35:854-857, 2003.
- Vitale L, Lenzi L, Huntsman SA et al. Differential expression of alternatively spliced mRNA forms on the insulin-like growth factor 1 receptor in human neuroendocrine tumors. Oncol Rep 15:1249-1256, 2006.
- Van Gompel JJ, Chen H. Insulin-like growth factor 1 signaling in human gastrointestinal carcinoid tumor cells. Surgery 136:1297-1302, 2004.
- Terris B, Scoazec JY, Rubbia L et al. Expression of vascular endothelial growth factor in digestive neuroendocrine tumours. Histopathology 32:133-138, 1998.
- Krishnamurthy S, Dayal Y. Immunohisto-chemical expressions of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor in gastrointestinal carcinoids. Am J Surg Pathol 21:327-333, 1997.
- Facco C, La Rosa S, Dionigi A, Uccella S, Riva C, Capella C. High expression of growth factors and growth factor receptors in ovarian metastases from ileal carcinoids: an immunohistochemical study of 2 cases. Arch Pathol Lab Med 122:828-832, 1998.
- Papouchado B, Erickson LA, Rohlinger AL et al. Epidermal growth factor receptor and activated epidermal growth factor receptor expression in gastrointestinal carcinoids and pancreatic endocrine carcinomas. Mod Pathol 18:1329-1335, 2005.
- Chaudhry A, Funa K, Oberg K. Expression of growth factor peptides and their receptors in neuroendocrine tumors of the digestive system. Acta Oncol 32:107-114, 1993.
- Vikman S, Essand M, Cunningham JL et al. Gene expression in midgut carcinoid tumors: potential targets for immunotherapy. Acta Oncol 44:32-40, 2005.
- Kidd M, Modlin IM, Mane SM, Camp RL, Eick J, Latich I. The role of genetic markers -NAP1L1, MAGE-D2 and MTA1- in defining small-intestinal carcinoid neoplasia. Ann Surg Oncol 13:253-262, 2006.
- Saqi A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. Am J Clin Pathol 123:394-404, 2005.
- Modlin IM, Kidd M, Pfragner R, Eick GN, Champaneria MC. The functional characterization of normal and neoplastic human enterochromaffin cells. J Clin Endocrinol Metab 2006 [Epub ahead of print].
- Kunnimalaiyaan M, Traeger K, Chen H. Conservation of the Notch 1 signaling pathway in gastrointestinal carcinoid cells. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 289:G636-642, 2005.
- Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. Ann NY Acad Sci 1014:13-27, 2004.
- Plockinger U, Rindi G, Arnold R et al. Guide-lines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. Neuroendocrinology 80:394-424, 2004.
- Rindi G, Azzoni C, La Rosa S et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: Prognostic evaluation by pathological analysis. Gastroenterology 116:532-542, 1999.
- Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. WHO International Classification of Tumours, ed. 2. Berlin, Springer, pp. 61-67, 1999.
- Jensen R, Norton J. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg A, eds. Principles and practice of oncology, 5th ed. Philadelphia, Lippincott, pp. 1704-1723, 1996.
- Kaltsas GA, Bresser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. Endocr Rev 25:458-511, 2004.
- Tormey WP, FitzGerald RJ. The clinical and laboratory correlates of an increased urinary 5-hydroxyindoleacetic acid. Postgrad Med J 71:542-545, 1995.
- Feldman J, Lee E. Serotonin content of foods: effect of urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid. Am J Clin Nutr 42:639-643, 1985.
- Degg TJ, Allen KR, Barth JH. Measurement of plasma 5 hydroxyindoleacetic acid in carcinoid disease: an alternative to 24h urine collection. Ann Clin Biochem 37:724-726, 2000.
- Oberg K. Biochemical diagnosis of neuroendocrine GEP tumor. Yale J Biol Med 70:501-508, 1997.
- Tomassetti P, Migliori M, Simoni P et al. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. Eur J Gastroenterol Hepatol 13:55-58, 2001.
- Stridsberg M, Oberg K, Li Q, Engstrom U, Lundqvist G. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. J Endocrinol 144:49-59, 1995.
- Eriksson B. Tumor markers for pancreatic endocrine tumors, including chromogranins, HCG-a and HCG-b. In: Mignon M, Jensen R, eds. Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management. Basel, Karger, 121, 1995.
- Watson RW, Schalken JA. Future opportunities for the diagnosis and treatment of prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 7(Suppl.1):S8-S13, 2004.

# El sexo del paciente influye en la percepción del dolor luego de la artroscopia de rodilla

## *Patient's sex modifies the perception of pain after knee arthroscopy*



Leiv Arne Rosseland, Columnista Experto de SIIC  
Consultant anesthesiologist, Rikshospitalet University Hospital,  
Oslo, Noruega



Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

### Abstract

*Women report more intense pain after surgery than men do. Sex differences in pain have been well documented during the last decades in animal studies, in experimental human trials of acute pain, and in clinical chronic pain conditions. Few trials have focused on gender differences in acute pain. We have performed four randomised controlled trials (RCT) of local analgesia after knee arthroscopic procedures. We introduced a novel intra-articular catheter design which enabled us to observe the natural course of untreated postoperative pain until inclusion in to one of the four RCTs. Only patients with moderate or severe pain were included. We did not find any significant effect of intra-articular ketamine or morphine compared with placebo (saline). The most striking result was the fact that female gender is a highly significant risk factor for early postoperative pain. Other possible risk factors as type of surgery, duration of surgery, or the use of tourniquet were not significant. We did not observe any difference in treatment effects of intra-articular analgesics or placebo between men and women. Gender may be a confounding factor in acute pain trials and this must be taken into consideration when planning trials.*

**Key words:** gender, acute pain, knee surgery, ambulatory surgery, intra-articular

### Resumen

Las mujeres refieren dolor más intenso, después de la cirugía, que los hombres. Durante las últimas décadas se registraron apropiadamente diferencias en el dolor entre los sexos en estudios en animales, en ensayos de investigación sobre el dolor agudo en seres humanos y en afecciones clínicas con dolor crónico. Pocos trabajos se centraron en las diferencias entre los sexos en el dolor agudo. Realizamos cuatro ensayos controlados aleatorizados (ECA) acerca de la analgesia local posterior a procedimientos de artroscopia de rodilla. Introdujimos un novedoso diseño de catéter intraarticular, el cual nos permitió observar el curso natural del dolor posoperatorio sin tratamiento, hasta la inclusión de las personas en uno de los cuatro ensayos. Solamente se incluyeron los pacientes con dolor moderado o intenso. No encontramos ningún efecto significativo con la administración intraarticular de ketamina o morfina comparadas con el placebo (solución salina). El resultado más notable fue el hecho de que el sexo femenino constituyó un factor de riesgo significativo para presentar dolor posoperatorio temprano. Otros factores de riesgo posibles, como el tipo de cirugía, su duración o el uso de torniquetes no tuvieron significación estadística. No observamos ninguna diferencia en los efectos terapéuticos de la administración intraarticular de analgésicos o del placebo entre varones y mujeres. El sexo puede constituir un factor de confusión en los ensayos acerca del dolor agudo y debe ser considerado durante la planificación de los estudios.

**Palabras clave:** sexo, dolor agudo, cirugía de rodilla, cirugía ambulatoria, intraarticular

### Contexto

En ensayos experimentales,<sup>1,2</sup> las mujeres tienen mayor prevalencia de dolor crónico y notifican dolor agudo más intenso. Existe también evidencia de disparidad entre los sexos en la eficacia de los fármacos anestésicos y de los analgésicos opiáceos.<sup>3</sup> Un ensayo experimental sobre el dolor inducido por estimulación eléctrica informó una respuesta diferente según el sexo al analgésico no opiáceo ibuprofeno.<sup>4</sup> Sin embargo, un metanálisis de 37 ensayos controlados aleatorizados (ECA), que incluyó 3 755 pacientes, concluyó que varones y mujeres obtienen igual efecto analgésico con el ibuprofeno.<sup>5</sup> A partir de 1994, los *National Institutes of Health* de los EE.UU. aceptan sólo los ECA que incluyen una adecuada proporción de mujeres. Este requisito fue adoptado por otras autoridades nacionales en investigación y es actualmente considerado parte de las buenas prácticas en los ensayos clínicos. Antes de 1996 se había publicado escasa información concerniente a las diferencias entre los sexos en estudios clínicos sobre el dolor agudo.<sup>6</sup>

Las discrepancias en el dolor entre los sexos se investigaron ampliamente en estudios en animales durante la última década, y la cantidad de artículos referentes a este tema está en aumento.

Sin embargo, continúan preponderando firmemente los trabajos sobre dolor en animales de sexo masculino.<sup>7</sup> Está adecuadamente probado que el ciclo menstrual tiene repercusión sobre la conducta frente al dolor en estudios en animales, y también sobre la percepción del dolor por las mujeres, en ensayos experimentales.<sup>8</sup> No obstante, puede haber también variaciones cíclicas en sujetos de sexo masculino.<sup>7,9</sup> Tales tendencias específicas del sexo pueden cancelarse mutuamente, tal como lo demostraron Chesler y col., al analizar nuevamente las pruebas de corte de la cola en aproximadamente 8 000 ratones.<sup>10</sup> Curiosamente, la distinción de sexo puede originar diferencias permanentes en la estructura del cerebro en desarrollo, o bien evitarlas al compensar los efectos diferenciadores potenciales de los niveles de hormonas gonadales y de la expresión del sexo cromosómico.<sup>11</sup> No existen dudas de que las diversas fases del ciclo del estro pueden afectar de distinto modo la sensibilidad nociceptiva y analgésica en las ratas y los ratones.<sup>12</sup> Cuando se realizan ensayos sobre el dolor en seres humanos se recomienda controlar esta variable mediante la inclusión y la evaluación de mujeres en la misma fase del ciclo menstrual.<sup>8</sup> En estudios experimentales sobre el dolor es importante identificar las diferencias entre los sexos en la respuesta al estímulo y en los umbrales. En un ensayo de investigación acerca de la eficacia del propacetamol, el ketorolac o la combinación de ambos, observamos una diferencia significativa en el umbral de tolerancia al dolor por presión, pero no en la eficacia analgésica.<sup>13</sup> Además, pueden existir muchos otros factores de confusión desconocidos en los estudios experimentales y más aun en los ensayos clínicos.<sup>14</sup>

En los últimos años aumentó notablemente el interés en la diferencia en el dolor agudo entre los sexos, a partir de los ensayos

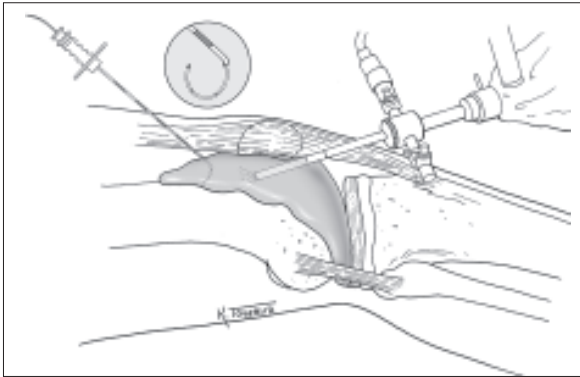
Recepción: 5/5/2006 - Aprobación: 16/10/2006

Primera edición, [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): 14/11/2006

Segunda edición, [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com), ampliada y corregida: 19/1/2007

Enviar correspondencia a: Leiv Arne Rosseland, Rikshospitalet University Hospital, NO-0027, Oslo, Noruega.

Patrocinio y reconocimiento: Al profesor Harald Breivik y al Dr. Audun Stubhaug, por su importante contribución en todos los ensayos en los cuales se basa la presente revisión y por su colaboración en la preparación de este manuscrito.



**Figura 1.** Técnica del catéter intraarticular. Luego de la inserción lateral de una aguja 18 G, se coloca un catéter intraarticular, con confirmación artroscópica al final de la operación. De: *Pain* 2003;104:25-34. Rosseland LA, Stubhaug A, Sandberg L, Breivik H. Intra-articular (IA) catheter administration of postoperative analgesics. A new trial design allows evaluation of baseline pain, demonstrates large variation in need of analgesics, and finds no analgesic effect of IA ketamine compared with IA saline. Con autorización de Elsevier.

clínicos que registraron mayor incidencia y gravedad del dolor posoperatorio agudo en las mujeres en comparación con los hombres. Las mujeres refirieron más dolor luego de la reconstrucción del ligamento cruzado anterior,<sup>15</sup> de la cirugía laparoscópica<sup>16</sup> y también en un estudio que incluyó diversas clases de cirugía, en el cual los autores demostraron mayor consumo de analgésicos por parte de las pacientes.<sup>17</sup>

Uno de los objetivos de nuestra investigación clínica en curso acerca del dolor ha sido examinar si tales divergencias vinculadas al sexo pueden constituir un factor de confusión en ensayos sobre el dolor agudo posterior a procedimientos de artroscopia de rodilla; además nos propusimos encontrar el modo de minimizar la repercusión de esta fuente de error y prevenir conclusiones erróneas al analizar los resultados de los estudios sobre el dolor agudo que incluyen varones y mujeres.

### Ensayos sobre el dolor agudo

Es recomendable la evaluación del dolor al inicio en los ensayos controlados con placebo sobre los analgésicos, dado que el nivel de dolor previo al tratamiento tiene gran influencia sobre la capacidad del paciente de discriminar entre el tratamiento y el placebo.<sup>18-20</sup> Es evidente que si el sujeto no siente dolor, cualquier tratamiento analgésico resultará igualmente efectivo y será imposible medir la diferencia entre dos tratamientos. A pesar de este hecho, numerosos ECA acerca de la eficacia de los analgésicos no controlaron las características del dolor al inicio. Este puede ser típicamente el caso de los ensayos sobre el uso de analgésicos en el posoperatorio, en los cuales los pacientes son asignados al azar y reciben un placebo o diversos analgésicos de prueba antes de que sientan dolor y puedan ser evaluados. En el modelo de dolor usado en nuestros estudios, un tercio de las personas nunca requirió analgésicos.<sup>21</sup> Esa evaluación fue posible a partir de la colocación de un catéter intraarticular en la rodilla, después de un procedimiento artroscópico en dicha articulación y mientras el paciente se encontraba aún bajo los efectos de la anestesia (figura 1). Se observó el curso natural del dolor posoperatorio sin tratamiento hasta la inclusión de los individuos por presentar dolor moderado o intenso, o su exclusión si el dolor estaba ausente o era leve en el momento de la evaluación inicial.<sup>22</sup> Los ensayos en los cuales el fármaco de prueba se administra a los pacientes de manera profiláctica, con frecuencia denominados como de diseño "preventivo", pueden tener baja sensibilidad cuando una proporción importante de los sujetos presenta sólo dolor leve después de la cirugía. Incluso analgésicos con efecto demostrado sobre el dolor moderado o intenso pueden resultar estadísticamente similares al placebo si la desviación estándar (DE) es amplia y el tamaño de la muestra, pequeño. Es posible aumentar el tamaño de la muestra, pero esta medida puede ser insuficiente en el caso de que muchos pacientes en verdad no requieran analgesia. Por otra parte, la inclusión de las personas con dolor moderado o grave y la exclusión de aquellas con dolor leve o ausente, aumentará el

poder estadístico y reducirá el tamaño necesario de la muestra.<sup>23</sup>

La sensibilidad de un ensayo define su capacidad para detectar alguna diferencia entre un nuevo tratamiento y el placebo o un fármaco activo conocido, o entre 2 dosis del mismo agente farmacológico activo.<sup>24</sup> La sensibilidad negativa es la capacidad de un estudio para detectar que una droga de prueba es mejor que el placebo; la sensibilidad positiva es su capacidad para detectar alguna diferencia en el efecto entre 2 fármacos activos con distinta potencia. En ensayos acerca del dolor dental agudo, Breivik y col. registraron que la inclusión únicamente de los pacientes con dicho síntoma de intensidad moderada a grave, permitía disminuir la varianza y reducir notablemente el tamaño de la muestra.<sup>25</sup> En ese estudio en pacientes específicamente seleccionados, con dolor intenso de base, fue suficiente un grupo de 10 individuos para mostrar diferencias clínicamente y estadísticamente significativas con el agente de prueba.

### La artroscopia de rodilla como modelo de dolor

El efecto periférico de pequeñas dosis de morfina fue demostrado en animales hace más de 30 años.<sup>26</sup> En 1990, los ensayos iniciales en seres humanos indicaron que el efecto analgésico era adecuado y prolongado, después de la artroscopia de rodilla.<sup>27</sup> En esos trabajos se administró morfina intraarticular al finalizar la cirugía, antes de que el paciente pudiera presentar dolor alguno. En una serie de ECA probamos la eficacia analgésica de la morfina<sup>28,29</sup> y la ketamina<sup>22</sup> administradas por vía periférica, comparadas con un placebo. También investigamos la analgesia con placebo en la misma población.<sup>30</sup> El resultado más interesante de estos estudios fue que las mujeres refirieron más dolor luego de la artroscopia de rodilla que los hombres.<sup>31</sup> En la presente revisión, la atención se centrará en la historia de ese hallazgo y en su posible repercusión para los ensayos sobre el dolor agudo.

### Materiales y métodos

Se realizaron cuatro ensayos aleatorizados, controlados con placebo, sobre la analgesia intraarticular (n total = 280). Los protocolos de estudio fueron aprobados por el *Regional Medical Research Ethics Committee* del sur de Noruega y por la *Norwegian Medicines Control Agency*. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los participantes antes de la cirugía. Los pacientes correspondieron a los grupos ASA 1 y 2, tenían más de 18 años y recibieron procedimientos artroscópicos ambulatorios de rodilla programados. No se incluyeron las personas a quienes se les realizó reconstrucción del ligamento cruzado anterior mediante artroscopia. En los cuatro ensayos se utilizó la técnica del catéter intraarticular (figura 1). La inyección intraarticular (IA) se realizó a través de un catéter 20 gauge (conjunto Perifix® para anestesia epidural, Braun, Melsungen, Alemania). Dicho catéter se colocó en la rodilla tratada, con la punta localizada a nivel IA según confirmación artroscópica.

En el primer estudio, los pacientes recibieron medicación previa, consistente en 0.10 a 0.15 mg/kg de diazepam (Valium®, Roche, Basilea, Suiza) por vía oral. La anestesia general se indujo con alfentanilo en dosis de 0.01 mg/kg (Rapifen®, Janssen-Cilag, Beerse, Bélgica) y propofol en dosis de 2 mg/kg (Diprivan®, Astra-Zeneca, Caponago, Italia), y se mantuvo con sevoflurano (Sevorane®, Abbott, North Chicago, EE.UU.) en 70% de N<sub>2</sub>O; se colocó una mascarilla laríngea. No se proporcionó analgesia adicional durante la artroscopia ni al finalizar la cirugía.<sup>22</sup>

En el segundo ensayo no se administró medicación previa a los pacientes. La anestesia general se indujo y se mantuvo con 0.3 µg/kg/min de remifentanilo (Ultiva®, Glaxo, Durham, Reino Unido) y con infusión controlada de propofol. Se colocó mascarilla laríngea. No se administró analgesia adicional durante el procedimiento.

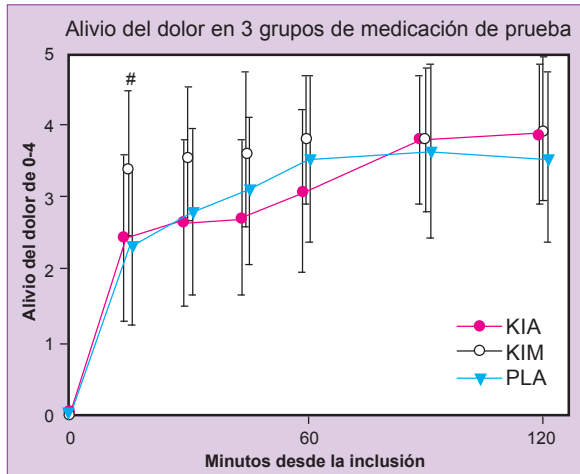
En el tercer y el cuarto estudio, los participantes tampoco recibieron medicación prequirúrgica. Se indujo la anestesia general con remifentanilo en dosis de 0.3 µg/kg/min y propofol, 1.5 a 2 mg/kg, y se la mantuvo con los mismos agentes combinados con N<sub>2</sub>O y O<sub>2</sub> entre el 30% y el 50%. También se colocó mascarilla laríngea. No se administró analgesia adicional durante la artroscopia.

Antes de la cirugía se informó a los participantes que se calificaría la intensidad del dolor de acuerdo con una escala verbal de 5 puntos (0 = sin dolor, 1 = dolor leve, 2 = dolor moderado,

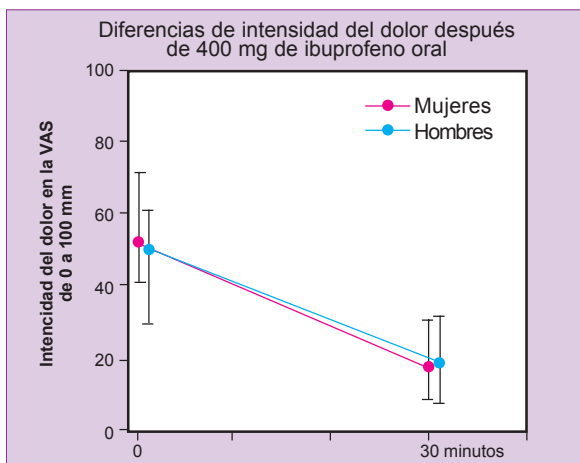


**Tabla 1.** Tabla a doble entrada sobre el género y el dolor inicial en 280 pacientes. La intensidad se evaluó con la *Verbal Rating Scale*.  $P < 0.0001$  (chi cuadrado de Pearson).

	Dolor leve o ausente	Dolor moderado o grave	Dolor intolerable	Total
<b>Varones</b>	72	99	1	172
<b>Mujeres</b>	16	86	6	108
<b>Total</b>	88	185	7	280



**Figura 2.** Puntuaciones de alivio del dolor (escala verbal: 0 = ningún alivio, 4 = alivio total) en los tres grupos de tratamiento (promedio y DE); KIA (10 mg de ketamina en 10 ml de solución salina intraarticular, 1 ml de sol. salina intramuscular); KIM (10 mg de ketamina en 1 ml de sol. salina intramuscular, 10 ml de sol. salina intraarticular); SIA (10 ml de sol. salina intraarticular, 1 ml de sol. salina intramuscular) en los puntos temporales de registro a los 15, 30, 45, 60 y 90 minutos ( $p = 0.026$ ).



**Figura 3.** Diferencia en la intensidad del dolor entre varones y mujeres (escala analógica visual, 0 a 100 mm) antes y 30 minutos después de 400 mg de ibuprofeno, promedio y DE.

3 = dolor grave y 4 = dolor intolerable) y con una escala analógica visual (EAV) de 0 a 100 mm (0 = sin dolor, 100 = el peor dolor imaginable). Se notificó a las personas acerca de la posibilidad de presentar dolor posoperatorio y se les solicitó que informaran la necesidad de analgésicos. Se invitó a los pacientes a calificar el dolor posoperatorio temprano en la escala verbal en intervalos de aproximadamente 10 minutos. Ante la presencia de dolor moderado o grave, se calificó también su intensidad en la EAV de 0 a 100 mm en idénticas condiciones y se incluyó al paciente en un ECA sobre los analgésicos intraarticulares. Aquellos que no informaron necesidad alguna de analgesia dentro de la primera hora del posoperatorio (o de las 2 horas, en el primer estudio) proporcionaron la puntuación final de la intensidad del dolor 1 hora después de la cirugía (o 2 horas después en el estudio 1).

En todos los ensayos se registró el tiempo hasta la inclusión. Los pacientes que sólo refirieron dolor leve o que no manifesta-

ron dolor fueron excluidos y se les aplicó la EAV a las 2 horas en el primer ensayo, en tanto que en los estudios 2 a 4 se hizo luego de 1 hora. Esos pacientes recibieron medicación oral de rescate cuando lo solicitaron. Quienes presentaron dolor intolerable tampoco fueron incluidos y recibieron morfina por vía intravenosa inmediatamente ( $n = 3$ , 1 varón y 2 mujeres). Los participantes del primer estudio que refirieron dolor leve o ausente debían continuar con el registro de la intensidad del dolor y la utilización de medicación de rescate durante 32 horas.<sup>22</sup>

La gravedad del dolor posoperatorio entre varones y mujeres se comparó estadísticamente mediante el análisis de chi cuadrado de Pearson. La diferencia en la intensidad del dolor entre ambos sexos luego de la medicación de rescate (400 mg de ibuprofeno por vía oral) se analizó según la prueba de Mann-Whitney. Para evaluar el cambio en el dolor en función del tiempo se utilizó el procedimiento del MIXED MODEL del programa informático SPSS®, versión 12 (*Statistical Packages for the Social Sciences*, Chicago, EE.UU.).

## Resultados y discusión

Con el modelo clínico de nuestra investigación evaluamos el dolor posoperatorio temprano luego de procedimientos artroscópicos de rodilla. Al final de la cirugía dejamos colocado un catéter permanente a nivel articular en la rodilla (figura 1), controlamos la totalidad de los pacientes y les preguntamos si presentaban dolor y necesitaban analgésicos.<sup>22</sup> En el primer estudio descubrimos que muchos pacientes no requerían analgesia, que las personas con dolor moderado o grave recibían alivio del síntoma tanto con el tratamiento activo como con el placebo (solución salina), ambos intraarticulares, pero que un tercer grupo que recibió ketamina por vía sistémica como control activo lograba alivio significativamente mayor del dolor (figura 2).<sup>22</sup> Estos resultados demostraron la sensibilidad interna del modelo de dolor.

También encontramos diferencias en la incidencia y la gravedad del dolor posoperatorio entre los varones y las mujeres. Con posterioridad a ese estudio, pudimos confirmar dicho hallazgo en tres ensayos adicionales.<sup>29,30,32</sup> Los pacientes recibieron anestesia general sin ningún analgésico de efecto prolongado. El 66% de los individuos presentó dolor moderado o intenso durante las 2 primeras horas del posoperatorio y fueron incluidos en un ECA sobre el uso de analgésicos intraarticulares. Si se hubieran incluido todos los pacientes, la varianza hubiera sido mayor. Tal fue el caso de todos los otros ensayos publicados acerca de la analgesia intraarticular, ya que el fármaco en estudio se administró al final de la cirugía, antes de que pudiera presentarse dolor. Los participantes con dolor moderado refirieron una intensidad correspondiente a 55 mm en la EAV en el momento de su inclusión, y la DE fue 15. Por lo tanto, la varianza fue mucho menor en nuestro estudio que la esperada en los trabajos con diseño "preventivo".

Respecto de la diferencia entre varones y mujeres, el análisis de los cuatro ensayos en los que se utilizó el catéter intraarticular confirmó el hallazgo inicial. Las mujeres refirieron más dolor luego de la artroscopia de rodilla que los hombres, y la diferencia fue estadísticamente significativa (tabla 1). El sexo femenino resultó el único factor con significación; el uso de torniquete perioperatorio, el tipo de procedimiento artroscópico, la duración de la cirugía o la anestesia no tuvieron ninguna repercusión sobre el dolor posoperatorio. La puntuación en la EAV correspondiente al dolor moderado o intenso fue similar en ambos sexos.

¿Cuál es la trascendencia de estos hallazgos para los estudios sobre la analgesia intraarticular? Nuestros resultados indican que si la intensidad del dolor informada luego de procedimientos artroscópicos de rodilla es baja, podría deberse a la evolución natural en lugar de ser un efecto del fármaco en estudio. La distribución asimétrica de los pacientes con curso natural con escaso dolor posoperatorio entre los grupos de tratamiento podría fácilmente interpretarse de manera errónea como un efecto de la terapia.

Es más, nuestros resultados demuestran que el sexo es un indicador de la distribución asimétrica de la intensidad del dolor posoperatorio: si hubiera menos mujeres en el grupo de terapia en comparación con el del placebo, podría obtenerse la falsa impresión de algún efecto del tratamiento. No es necesario que la desigualdad en la distribución por sexos sea estadísticamente significativa. Sólo

unos pocos pacientes más con dolor intenso en el grupo del placebo pueden incrementar la intensidad promedio del dolor de modo tal que el resultado sería influido estadísticamente.<sup>21</sup>

Desconocemos la explicación de esta diferencia altamente significativa entre los sexos. Hallazgos recientes de otro ensayo clínico realizado por nuestro grupo de investigación constataron una correlación entre la presencia de dolor agudo luego del procedimiento artroscópico de rodilla y la concentración de prostaglandina E<sub>2</sub> en el líquido sinovial (Rosseland LA, comunicación personal).<sup>33</sup> Puede existir alguna diferencia específica según el sexo en la respuesta inflamatoria posterior a la cirugía artroscópica de rodilla, pero esta posibilidad debería probarse en ensayos clínicos futuros. Kim y col. demostraron una divergencia significativa entre los sexos en la respuesta al dolor según modelos experimentales, tales como la prueba de presión en frío y estímulo térmico; sin embargo, no se observó lo mismo en un subgrupo de individuos luego de cirugía en la cavidad oral.<sup>34</sup> La ausencia de diferencias en la respuesta a una intervención inflamatoria estandarizada también se observó en el análisis del alivio del dolor luego que el analgésico de rescate tuviera efecto, según los datos de nuestros pacientes.

Todos los participantes de nuestros estudios recibieron 400 mg de ibuprofeno por vía oral, según requerimiento. El descenso de

la intensidad del dolor a los 30 minutos fue similar en ambos sexos (figura 3).

¿Cuáles son las consecuencias para los ensayos acerca del dolor agudo? Debe registrarse el dolor inicial y es preferible, en los estudios sobre la analgesia intraarticular, incluir a los pacientes una vez registrada la presencia de dolor importante de base. Dado que los varones y las mujeres muestran diferencias, ambos sexos deben estar igualmente representados en los grupos de estudio. De manera ideal, la asignación al azar debe incluir la estratificación según el sexo. Es importante que la muestra tenga un tamaño suficiente, pero no debe constituir un problema considerable si la varianza es baja. Si se incluyeran solamente los pacientes con dolor moderado o intenso, la sensibilidad del ensayo sería suficiente aun con la inclusión de un número moderado de individuos en cada grupo. Sin embargo, siempre existen factores de confusión desconocidos, por lo que resulta prudente incluir al menos 30 personas en cada grupo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007  
www.siic.salud.com

*El autor no manifiesta "conflictos de interés".*

## Bibliografía

- LeResche L. Epidemiologic perspectives on sex differences in pain. In: Fillingim RB, editor. Sex, gender and pain. 1 ed. Seattle: IASP Press. pp. 233-49, 2000.
- Rollman GB, Lautenbacher S, Jones KS. Sex and gender differences in responses to experimentally induced pain in humans. In: Fillingim RB, editor. Sex, gender, and pain. 1 ed. Seattle: IASP Press. pp. 165-90, 2000.
- Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* 47:241-59, 2003.
- Walker JS, Carmody JJ. Experimental pain in healthy human subjects: gender differences in nociception and in response to ibuprofen. *Anesth Analg* 86:1257-62, 1998.
- Barden J, Edwards JE, Moore RA, McQuay H. Ibuprofen 400 mg is effective in women, and women are well represented in trials. *BMC Anesthesiology* 2, 2002.
- Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain* 65:123-67, 1996.
- Mogil JS, Chanda ML. The case for the inclusion of female subjects in basic science studies of pain. *Pain* 117:1-5, 2005.
- Riley III JL, Robinson E, Wise EA, Price D. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain* 81:225-35, 1999.
- Chesler EJ, Wilson SG, Lariviere WR, Rodriguez-Zas SL, Mogil JS. Identification and ranking of genetic and laboratory environment factors influencing a behavioral trait, thermal nociception, via computational analysis of a large data archive. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 26:907-23, 2002.
- Chesler EJ, Wilson SG, Lariviere WR, Rodriguez-Zas SL, Mogil JS. Influences of laboratory environment on behavior. *Nat Neurosci* 5:1101-2, 2002.
- De Vries GJ. Minireview: Sex differences in adult and developing brains: compensation, compensation, compensation. *Endocrinology* 145:1063-8.
- Craft RM, Mogil JS, Maria Aloisi A. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *European Journal of Pain* 8:397-411, 2004.
- Romundstad L, Stubhaug A, Niemi G, Rosseland LA, Breivik H. Adding propacetamol to ketorolac increases the tolerance to painful pressure. *European Journal of Pain* 10:177-83, 2006.
- Becker JB, Arnold AP, Berkley KJ, Blaustein JD, Eckel LA, Hampson E, et al. Strategies and methods for research on sex differences in brain and behavior. *Endocrinology* 146:1650-73, 2005.
- Taenzer AH, Clark C, Curry CS. Gender affects report of pain and function after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Anesthesiology* 93:670-5, 2000.
- Uchiyama K, Kawai M, Tani M, Hama T, Yamaue H. Gender difference in postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy* 20:448-51, 2006.
- Cepeda MS, Carr DB. Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesth Analg* 2003; 97:1464-8.
- Lasagna L. The psychophysics of clinical pain. *The Lancet* 1962; 280:572-5.
- Bjune K, Stubhaug A, Dodgson MS, Breivik H. Additive analgesic effect of codeine and paracetamol can be detected in strong, but not moderate, pain after Caesarean section. Baseline pain-intensity is a determinant of assay-sensitivity in a postoperative analgesic trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:399-407.
- Hill RC, Turner P. Importance of initial pain in post-operative assessment of analgesic drugs. *The Journal of Clinical Pharmacology* 1969; 321-7.
- Rosseland LA. No evidence for analgesic effect of intra-articular morphine after knee arthroscopy: A qualitative systematic review. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30:83-98.
- Rosseland LA, Stubhaug A, Sandberg L, Breivik H. Intra-articular (IA) catheter administration of postoperative analgesics. A new trial design allows evaluation of baseline pain, demonstrates large variation in need of analgesics, and finds no analgesic effect of IA ketamine compared with IA saline. *Pain* 2003; 104:25-34.
- Stubhaug A, Grimstad J, Breivik H. Lack of analgesic effect of 50 and 100 mg oral tramadol after orthopaedic surgery: a randomized, double-blind, placebo and standard active drug comparison. *Pain* 1995; 62:111-8.
- Stubhaug A. Clinical trials in acute and chronic pain. In: Breivik H, Campell W, Eccleston C, editors. *Clinical pain management - Practical applications and procedures*. London: Arnold; 2002. p. 449-59.
- Breivik EK, Bjornsson GA. Variation in surgical trauma and baseline pain intensity: effects on assay sensitivity of an analgesic trial. *Eur J Oral Sci* 1998; 106:844-52.
- Ferreira SH, Nakamura M. II - Prostaglandin hyperalgesia: the peripheral analgesic activity of morphine, enkephalins and opioid antagonists. *Prostaglandins* 1979; 18:191-200.
- Khoury GF, Stein C, Garland DE. Intra-articular morphine for pain relief after knee arthroscopy. *Lancet* 1990; 336:874-B.
- Rosseland LA, Stubhaug A, Skoglund A, Breivik H. Intra-articular morphine for pain relief after knee arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:252-7.
- Rosseland LA, Stubhaug A, Grevbo F, Reikeras O, Breivik H. Effective pain relief from IA saline with or without morphine 2 mg in patients with moderate-to-severe pain after knee arthroscopy. A randomized, double-blind controlled clinical study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:732-8.
- Rosseland LA, Helgesen KG, Breivik H, Stubhaug A. Moderate-to-severe pain after knee arthroscopy is relieved by intraarticular saline: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2004; 98:1546-51.
- Rosseland LA, Stubhaug A. Gender is a confounding factor in pain trials: women report more pain than men after arthroscopic surgery. *Pain* 2004; 112:248-53.
- Solheim N, Rosseland LA, Stubhaug A. Intraarticular morphine 5 mg after knee arthroscopy does not produce significant pain relief when administered to patients with moderate to severe pain via intraarticular catheter. *Reg Anesth Pain Med*. In press 2006.
- Rosseland LA, Krohn CD, Stubhaug A. Synovial fluid concentration of prostaglandin E2 correlate with pain intensity after knee arthroscopic procedures. *World Congress of Pain* 2005. Abstract.
- Kim H, Neubert JK, Rowan JS, Brahim JS, Iadarola MJ, Dionne RA. Comparison of experimental and acute clinical pain responses in humans as pain phenotypes. *The Journal of Pain* 2004; 5:377-84.

# Los accidentes laborales en la era del VIH. Soluciones a un problema creciente

## Work accidents in the HIV era. Solutions to a growing problem



**Naveet Wig**, Columnista Experto de SIIIC  
Associate Professor, Department of Medicine, All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India



Artículo completo en inglés (full text), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

### Abstract

*HIV/AIDS has changed the way the medical profession cares for patients. Uninformed doctors still turn away suspected and confirmed cases of HIV/AIDS for fear of contracting the disease themselves, especially in the developing world. Increasing awareness of universal precautions and the modes of spread of HIV has resulted in better care for such patients. Health care workers (HCWs) are getting increasingly exposed to patients with HIV/AIDS, a large number of whom are clinically silent. Data from developing countries is lacking, and exposure rate is high in the absence of access to resources needed for universal precautions. In the absence of an effective vaccine, universal precautions and post-exposure prophylaxis remain the mainstay of tackling this occupational hazard. The risk of seroconversion after a needlestick injury may be reduced by knowledge of body fluids that are high risk and awareness of postexposure prophylaxis after possible HIV-contaminated needlestick injury. The lack of awareness of risk involved and the measures to be taken in case of accidental exposure to contaminated body fluids is alarming. In most hospitals, work-practice controls for exposure prevention are either inadequate or underutilized. It is high time we tackled this issue of immense immediate concern to health care professionals, with a larger bearing on handling this plague of modern times.*

**Key words:** HIV, occupational exposure, awareness, health care worker

### Introducción

El VIH/sida se convirtió en una pandemia mundial de proporciones alarmantes. Para el año 2004 había alrededor de 39.4 millones de personas infectadas por VIH en todo el mundo, de acuerdo con OMS/ONUSIDA.<sup>1</sup> Más del 90% de ellas residen en países en desarrollo. En 2004, el VIH/sida fue la causa de alrededor de 3.1 millones de muertes.<sup>1</sup> La India posee el mayor número de casos declarados de VIH, con muchos casos restantes no detectados por falta de recursos y por falta de acceso a los servicios de salud de la mayoría de los indios de bajos recursos. La deprimente realidad del VIH/sida cambió la manera en que la profesión médica se ocupa de los pacientes. Como ocurrió con las relaciones sexuales en los '90, el VIH ocasionó un cambio de paradigma en el modo en que los profesionales de la salud se ocupan de sus pacientes. Si bien la fase inicial de ostracismo de las víctimas de VIH se superó en la mayor parte del mundo desarrollado, algunos médicos desinformados todavía le dan la espalda a los casos sospechados y a los casos confirmados de VIH/

### Resumen

El VIH/sida cambió la forma en que la profesión médica trata a los pacientes. Algunos médicos desinformados todavía le dan la espalda a casos sospechados o confirmados de VIH/sida por temor a contraer la enfermedad ellos mismos, especialmente en el mundo en vías de desarrollo. Aumentar el conocimiento de las medidas de prevención universal y las formas de contagio del VIH resultó en tratamientos mejores para estos pacientes. Los trabajadores de la salud se exponen cada vez más a pacientes con VIH/sida, de los cuales un gran número es clínicamente asintomático. Hay pocos datos de los países en vías de desarrollo y la tasa de exposición es alta ante la falta de acceso a recursos necesarios para medidas de prevención universal. Al no contar con una vacuna efectiva, las medidas precautorias universales y la profilaxis posexposición siguen siendo el pilar para abordar este riesgo ocupacional. El riesgo de seroconversión luego de una herida penetrante con aguja puede ser reducido por la noción de que los fluidos corporales que son más riesgosos y por el conocimiento de la existencia de la profilaxis posexposición luego de la lesión con una aguja posiblemente contaminada con el VIH. La falta de conocimiento del riesgo que implica y las medidas a implementar en el caso de una exposición accidental a fluidos corporales contaminados es alarmante. En la mayoría de los hospitales, los controles laborales para la prevención de la exposición son inadecuados o poco utilizados. Ya es tiempo de que abordemos este tema de enorme e inmediata preocupación para los trabajadores de la salud, con una mayor orientación en el manejo de esta «peste» de los tiempos modernos.

**Palabras clave:** VIH, exposición ocupacional, conciencia, trabajador de la salud

sida por miedo de contraer la enfermedad ellos mismos.<sup>2</sup> El creciente conocimiento de las medidas de prevención universal y de las formas de diseminación del VIH resultó en un mejor control de estos pacientes. Pero también sucede que los trabajadores de la salud están expuestos cada vez más a pacientes con VIH/sida, muchos de los cuales son clínicamente asintomáticos. Con una epidemia a punto de estallar, más que la duda de si habrá casos, la incógnita es saber cuándo los trabajadores de la salud se infectarán. Aproximadamente 50 000 exposiciones percutáneas ocurren anualmente entre los trabajadores de la salud en los Estados Unidos, de las cuales alrededor de 5 000 comprenden exposiciones a sangre infectada con VIH.<sup>3</sup> Se carece de información proveniente de los países en vías de desarrollo y se espera una tasa de exposición mayor ante la falta de acceso a los recursos necesarios para las medidas de prevención universal. A pesar de la mejora en los métodos de prevención, las exposiciones laborales continuarán ocurriendo. En ausencia de una vacuna efectiva, las medidas de prevención primaria (medidas precautorias universales) y la profilaxis posexposición continúan siendo el principal pilar para abordar este peligro ocupacional. El riesgo de seroconversión luego de una herida punzante con aguja puede reducirse si se sabe cuáles son los fluidos corporales de alto riesgo y mediante el conocimiento de las medidas de profilaxis posexposición a realizar luego de un pinchazo accidental con una aguja posiblemente contaminada con VIH.

### El riesgo de los trabajadores de la salud

La valoración del riesgo de transmisión del VIH en el ámbito de la salud requiere información proveniente de varias fuentes, incluyendo datos de vigilancia, la frecuencia de los contactos con

Recepción: 30/5/2006 - Aprobación: 16/10/2006  
Primera edición, [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): 1/11/2006  
Segunda edición, [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com), ampliada y corregida: 15/2/2007  
Participaron en la investigación  
Surya Prakash Bhatt, Department of Internal Medicine, All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India  
Ankit Sakhuja, Department of Internal Medicine, All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India  
Surendra Kumar Malhotra, Post Graduate Institute of Medical Education and Research, Department of Anesthesia, Nueva Delhi, India  
Enviar correspondencia a: Naveet Wig, All India Institute of Medical Sciences, 110029, Nueva Delhi, India.

sangre, la seroprevalencia de los pacientes y de los trabajadores de la salud, y estudios prospectivos que valoren el riesgo de seroconversión luego de una exposición a sangre infectada. Mediante estudios prospectivos en los Estados Unidos se estimó que el riesgo promedio de transmisión del VIH entre los trabajadores de la salud luego de la exposición percutánea a sangre infectada es aproximadamente 0.3% (0.2%-0.5%)<sup>4</sup> y luego de la exposición a través de una membrana mucosa es 0.09% (0.006%-0.5%).<sup>5</sup> Estadísticamente, el riesgo es bajo. Sin embargo, las condiciones laborales y el cumplimiento de las medidas de prevención universal en otros países, especialmente aquellos en desarrollo, no son similares a las de los Estados Unidos. El riesgo parece ser sustancialmente mayor en las naciones en desarrollo con bajos niveles de conocimiento de las medidas de prevención universal e instalaciones precarias para un adecuado manejo de los residuos. A pesar de que el riesgo parece bajo, es importante comprender que lo es por una única exposición. Los factores que influyen en el riesgo de un único trabajador de la salud de contraer VIH a lo largo de su vida laboral incluyen el número y el tipo de contactos con sangre ocurridos, la prevalencia de infecciones por patógenos transmitidos por vía sanguínea entre los pacientes tratados por el trabajador y el riesgo de transmisión de la infección luego de un único contacto con sangre. Un estudio realizado en Francia estimó para un grupo de cirujanos que el riesgo acumulado para cada uno de ellos de contraer una infección laboral por VIH durante toda su carrera era 0.15% o 1 en 360 cirujanos.<sup>6</sup>

Los factores que afectan la seroconversión incluyen la exposición a una gran cantidad de sangre de una persona infectada, como lo indica un instrumento visiblemente contaminado con la sangre del paciente, un procedimiento que involucre la colocación directa de una aguja en un vaso sanguíneo, una lesión profunda, el uso de agujas con punta hueca, o la exposición a sangre proveniente de personas con enfermedad terminal. También es posible que los mecanismos de defensa del huésped influyan en el riesgo de transmisión.<sup>7</sup> El uso de guantes permite reducir el contacto con la sangre en un 50%.<sup>8</sup> Es importante conocer si la exposición fue con sangre fresca o seca. El secado de la sangre produce una caída de la capacidad de infección de 10 veces por cada 9 horas.<sup>9</sup>

### Ambientes de trabajo seguros

Estas estadísticas alarmantes refuerzan la necesidad de ambientes de trabajo seguros en el sector de la salud. En la India existen aproximadamente 5.1 millones de personas VIH positivas,<sup>1</sup> con un número mayor de personas infectadas pero no detectadas. Por esta razón es imperioso que los trabajadores de la salud apliquen las medidas de prevención universal, no sólo para su propia seguridad, sino también para prevenir la transmisión del virus de persona a persona en el marco de la atención médica. El cumplimiento de las medidas de prevención universal irá de la mano de una disminución de la ansiedad y el temor de los trabajadores de la salud, y reducirá la discriminación padecida por los pacientes VIH positivos. Si bien las medidas de prevención universal son el medio principal para prevenir la infección laboral por VIH, el manejo apropiado de la posexposición es también un elemento importante de la seguridad laboral.

### Toma de conciencia

A pesar de los esfuerzos crecientes para detener la pandemia del VIH/sida existe una lamentable falta de conciencia entre los profesionales de la salud, especialmente en los países en desarrollo, acerca de las medidas que deben ser tomadas. Un estudio que investigó los niveles de conocimiento acerca de la exposición ocupacional al VIH/sida en la capital de un país en desarrollo<sup>10</sup> encontró que la mayoría de los encuestados se habían pinchado con una aguja en algún momento de sus carreras, y que a alrededor de un tercio de ellos les había ocurrido más de diez veces en un año. La causa más común argumentada fue el reencapuchamiento de las agujas. Muchos de los participantes también habían experimentado salpicaduras de sangre sobre la cara y los ojos entre 1 y 5 veces por año. Solamente la mitad de los participantes consideró que el equipo y los elementos adecuados fueron provistos para implementar medidas precautorias universales. La

mayoría de ellos no denunció los accidentes con agujas. A la mayoría de los pacientes involucrados en accidentes no se realizó serología para detectar VIH. En muchos lugares no se contaba con los elementos para hacer pruebas de detección rápida de VIH. A pesar de esto, 80% de los participantes dijeron adherir a las medidas de prevención universal. Es interesante observar que la mayoría de los participantes creyó que contaba con conocimientos adecuados acerca de estas medidas. Un 62.8% de los participantes no conocía las medidas de profilaxis posexposición. De aquellos que las conocían 71.4% sabían que el lavado del área expuesta es una medida inmediata para el manejo de la exposición. Entre los participantes que conocían las drogas para la profilaxis posexposición, 84.2% sabían que la zidovudina se encontraba entre las recomendadas. El conocimiento de otras drogas antirretrovirales utilizadas para profilaxis, como lamivudina, saquinavir e indinavir, fue bajo. Asimismo el conocimiento de la importancia del uso inmediato de estas drogas luego de la exposición también fue bajo (36%).

Del mismo modo, otros estudios señalaron el escaso conocimiento de los trabajadores de la salud acerca de la exposición ocupacional.<sup>2,11-19</sup> En un estudio realizado en China, el conocimiento inadecuado acerca de la enfermedad y su transmisión llevó a más del 90% de los encuestados a expresar temor de contraer el virus y al 24% a expresar reservas acerca de cuidar pacientes infectados.<sup>2</sup> Un estudio que evaluó conocimiento, actitud y práctica, realizado en India en 1995, halló que el 65% de los trabajadores de la salud no tenía conocimientos acerca del sida, 85% del personal de enfermería no adhería a las medidas de prevención universal, 13.5% de los residentes pensó que el VIH no se transmitía a través de la sangre y fue alarmante observar que el 30% de los consultados evitarían el contacto con pacientes VIH positivos.<sup>11</sup> Los estudiantes de enfermería constituyen una parte importante del personal de salud en contacto directo con los pacientes. Un estudio de este grupo realizado en 1995 mostró resultados preocupantes, 32% pensaba que el sida era una enfermedad menor, como un resfrío; 25% no conocía la causa del sida, 36% creía incorrectamente que existía una vacuna contra la enfermedad, 93% temía adquirir VIH/sida a través de su trabajo. El conocimiento inadecuado causó que un 34.3% de los estudiantes no quisieran cuidar enfermos con sida. Se observó una actitud más positiva y valiente acerca del cuidado de los pacientes con sida entre los estudiantes de enfermería con mayores conocimientos.<sup>12</sup> Si bien uno creería que este estado de cosas ha mejorado desde entonces, existen aún razones para preocuparse por los niveles de conocimiento. En un estudio reciente, de 2002, sólo el 6% sabía la correcta duración de la profilaxis posexposición.<sup>19</sup> Afortunadamente, la mayoría de los encuestados afirmó ser más cuidadoso en las prácticas que involucran la manipulación de sangre desde la aparición del sida.<sup>14</sup>

### Prevención

Las medidas de prevención universal forman la columna vertebral de todas las estrategias de prevención. Las medidas precautorias universales se aplican a la sangre, algunos otros fluidos corporales (por ejemplo el semen, las secreciones vaginales y los líquidos amniótico, cefalorraquídeo, pericárdico, peritoneal y sinovial), y tejidos de todo el organismo, piel no intacta, y membranas mucosas. El núcleo de elementos de las medidas de prevención universal consta del lavado de manos luego del contacto con el paciente, la utilización de medidas de barrera (por ejemplo guantes, camisolín y protección facial) para prevenir el contacto mucocutáneo, la manipulación manual mínima de dispositivos e instrumentos cortantes y la eliminación de estos elementos en contenedores duros. El gran riesgo de contagio de patógenos transmisibles por vía sanguínea viene de las lesiones percutáneas, que requieren cambios en la técnica o en el uso de dispositivos de seguridad. Un estudio<sup>20</sup> concluyó que la mitad de las heridas percutáneas durante los procedimientos quirúrgicos se producen cuando en lugar de instrumentos se usan los dedos durante la sutura, lo que sugiere que el empleo de instrumentos u otros cambios en la técnica pueden reducir lesiones. El uso de agujas de sutura sin punta durante los procedimientos quirúrgicos puede reducir significativamente las heridas percutáneas relacionadas con la sutura.<sup>21</sup> Las agujas desechables y sin punta reducen



significativamente las lesiones percutáneas durante la flebotomía.<sup>22</sup>

La esterilización estándar y los procedimientos de desinfección recomendados para el cuidado de los equipos son adecuados para esterilizar o desinfectar elementos contaminados con sangre u otros fluidos corporales de personas portadoras de VIH. Todo derrame de sangre y fluidos corporales contaminados con sangre debe ser limpiado rápidamente con una solución de lavandina casera diluida 1:10 a 1:100. El material biológico se debe retirar primero con toallas descartables u otros elementos para evitar el contacto directo con la sangre. El área debe ser luego descontaminada con un desinfectante apropiado.

## Manejo posexposición

### Denuncia

A pesar de que la prevención de la exposición sigue siendo la mejor estrategia para proteger a los trabajadores de la salud de las infecciones ocupacionales, es posible que el accidente ocurra de todas formas. Los empleadores deberían contar con protocolos para inmediatamente denunciar, evaluar, aconsejar, tratar y seguir exposiciones ocupacionales. El acceso a la opinión del experto debe estar disponible rápidamente. Desafortunadamente, un gran porcentaje (60% a 95%) de lesiones percutáneas no es informado a los sistemas de vigilancia de los hospitales.<sup>23,24</sup> La rápida denuncia de los accidentes es importante no sólo para el manejo de la exposición, sino también para la identificación del riesgo del lugar de trabajo y para la evaluación de medidas preventivas.

### Primeros auxilios

Se deben administrar los primeros auxilios tan pronto como sea posible. Las heridas por punción y otros sitios de lesión cutánea necesitan ser lavados con jabón y agua, y la exposición de mucosas oral y nasal vigorosamente enjuagadas con agua. Los ojos deben ser irrigados con agua cristalina, solución salina o líquidos estériles.

### Asesoramiento sobre el riesgo infeccioso

Se debe evaluar al paciente y al trabajador de la salud expuesto para determinar la necesidad de profilaxis posexposición. Como primera medida es importante realizar pruebas serológicas para VIH, HBsAg y anti-VHC en el paciente y el trabajador de la salud expuesto. Si la fuente es VIH positiva, deberá realizarse carga viral y recuento de células T CD4 para conocer el estadio de la enfermedad (temprana o avanzada). Si no se conoce si el enfermo es positivo para VIH, considerar la posibilidad de que el paciente sea positivo usando pistas para enfermedades relacionadas, por ejemplo neumonía por *Pneumocystis carinii*, mucositis oral; conductas de riesgo asociadas al VIH, como relaciones sexuales sin protección, múltiples parejas sexuales; compartir agujas en la drogadicción intravenosa y la prevalencia de VIH en el área donde reside el paciente.

### Profilaxis posexposición

La idea de la profilaxis posexposición en una infección transmisible predominantemente por vía sanguínea ha sido fascinante, el cómo "prevenir" una infección cuando "ya ha ocurrido". Sin embargo, trabajos posteriores realizados en humanos y animales demostraron que esto es biológicamente posible. En un modelo experimental con monos infectados por el virus de la inmunodeficiencia de los simios, la infección de las células dendríticas en el sitio de inoculación se comprobó durante las primeras 24 horas siguientes a la exposición de las mucosas a partículas virales, brindando de esta manera una ventana para la oportunidad terapéutica. Por esta razón el tratamiento necesita comenzar inmediatamente, pero la profilaxis posexposición para VIH puede comenzar hasta 48 a 72 horas después del contacto. Teóricamente, la iniciación de la profilaxis posexposición con antirretrovirales en forma temprana luego de la exposición debería prevenir o inhibir la infección sistémica limitando la proliferación del virus en las células blanco o nódulos linfáticos. En el protocolo 076 del *AIDS Clinical Treatment Group* se administró zidovudina a embarazadas antes del nacimiento y durante el trabajo de parto y a los recién nacidos durante 6 semanas luego del nacimiento.<sup>25</sup> El riesgo de transmisión vertical fue reducido en un 67%. Estudios posteriores confirmaron estos resultados iniciales.<sup>26-28</sup> Debido a la baja tasa de transmisión, y por razones éticas, un estudio prospectivo de casos y controles probablemente no se realizará nunca. En un estudio retrospectivo de casos y controles, el uso de

zidovudina como profilaxis posexposición se asoció con una reducción en el riesgo de infección por VIH en aproximadamente 81%.<sup>7</sup> A pesar de que los resultados de ese estudio sugieren la eficacia de la profilaxis posexposición, sus limitaciones incluyen el pequeño número de casos estudiados y el uso de casos y controles de diferentes cohortes. La duración óptima de la profilaxis posexposición es también controvertida. Sin datos definitivos para demostrar la seguridad de tratamientos cortos, es preferible el tratamiento "convencional" para la profilaxis posexposición de 28 días.

A pesar de que la zidovudina es la única droga que demostró reducir las tasas de transmisión, se transformó una práctica común en la actualidad ofrecer dos drogas y, en ocasiones, indicar tres antirretrovirales para la profilaxis. No hay datos que confirmen si existe beneficio adicional en agregar otro antirretroviral a la profilaxis posexposición, pero los expertos recomiendan regímenes con drogas combinadas porque incrementarían la potencia y por preocupaciones acerca de la resistencia viral a las drogas.

Un esquema "básico" de dos drogas debería ser apropiado para la mayoría de las exposiciones a VIH y un esquema "extendido" a tres drogas debería ser utilizado para exposiciones que tienen un riesgo incrementado de transmisión o donde la resistencia a uno o más agentes antirretrovirales es conocida o sospechada.

### Seguimiento luego de la exposición

Es necesario realizar serología para VIH hasta por lo menos los 6 meses luego de la exposición. Se debe indicar una extensión de 12 meses para análisis de VIH si el trabajador de la salud se contagió hepatitis C de un paciente coinfestado por VIH y dicha enfermedad. Debe advertirse a las personas expuestas para que utilicen medidas de profilaxis para prevenir la transmisión secundaria durante el período de seguimiento. Es importante el control de la toxicidad de las drogas por lo menos durante dos semanas.

### Asesoramiento profesional para los trabajadores de la salud

Habitualmente existe un tremendo impacto psicológico luego de una exposición ocupacional al VIH, y durante la consulta y el seguimiento esto tiene que ser estimado y considerado. En un estudio realizado por Menon y col.<sup>11</sup>, si los trabajadores descubrieran que ellos son VIH positivos, el 4% revelaría su condición de VIH positivo, 62.4% continuaría en su ocupación médica y un 31% dejaría la profesión médica. Esto muestra la necesidad de asesoramiento y acompañamiento profesional al personal en alto riesgo. Para prevenir la posibilidad de transmisión a terceros, el trabajador de la salud debe abstenerse de donar sangre, semen u órganos durante el período de seguimiento y evitar la lactancia cuando están disponibles otras alternativas seguras y efectivas. Para prevenir la transmisión a sus contactos sexuales, todos los trabajadores de la salud deberán usar preservativos durante sus relaciones sexuales o abstenerse, por todo el período de seguimiento, especialmente durante las primeras 6 a 12 semanas luego de la exposición.<sup>39</sup>

### Discusión

La falta de conocimiento del riesgo que implica y de las medidas a tomar, en caso de una exposición accidental a fluidos contaminados, es terrible y alarmante. En la mayoría de los hospitales, los controles para la prevención de la exposición en los lugares de trabajo son inadecuados o poco utilizados. Los obstáculos para una efectiva profilaxis posexposición incluyen la falta de conocimiento, los costos que implica proveer al instante un plan de conductas a tomar luego de una exposición, los niveles variables de conocimiento en estrategias de profilaxis posexposición y los requisitos administrativos para normas y procedimientos estandarizados. Las organizaciones de la salud deben disponer de protocolos escritos para que su personal posea un sistema para rápidamente denunciar, evaluar, dar consejo profesional, tratar y realizar un seguimiento de exposiciones ocupacionales que puedan poner en riesgo a los trabajadores de la salud de contraer una infección de transmisión sanguínea, estas medidas son la clave del éxito del programa de profilaxis posexposición de una institución. Es importante asegurar la confidencialidad en el cuidado y seguimiento de los trabajadores expuestos. La vigilancia cuidadosa de las exposiciones ocupacionales es esencial para evaluar la eficacia del programa, los esfuerzos de prevención directos

para determinar los recursos necesarios para asegurar la entrega continua y exitosa de la profilaxis posexposición. Cada hospital debería formar su propio equipo de trabajadores de la salud de diferentes especialidades para construir pautas hospitalarias para el control de infecciones de acuerdo con su infraestructura.

A pesar de que el VIH/sida surgió como un riesgo ocupacional hacia finales de los '80 y principios de los '90, el advenimiento del nuevo milenio ha logrado poco en términos de mayor conocimiento y prácticas sanitarias más seguras. Muchos estudios<sup>40-42</sup> demostraron que la enseñanza de la población en general resultó en prácticas mejoradas y más seguras y en la modificación de conductas de riesgo. Esto nos da la esperanza de que se lograrán similares resultados, si no mejores, con programas de educación a gran escala dirigidos a los profesionales de la salud.<sup>43-45</sup> También se verifica en los hechos que los jóvenes trabajadores de la salud son más conscientes de las prácticas seguras y más receptivos a la educación y el cambio.<sup>13</sup> La profesión médica continúa organizada en forma jerárquica, la necesidad del momento es contar con modelos de trabajo efectivos y programas de enseñanza didácticos.

## Conclusión

A pesar de que la prevención es el principal medio para evitar las enfermedades transmitidas por vía sanguínea adquiridas en

forma ocupacional, el manejo apropiado de la posexposición es un importante elemento de la seguridad en el lugar de trabajo. Existe la necesidad de denunciar, investigar y realizar un seguimiento de las lesiones por punción con agujas. Se debe disponer de drogas para la profilaxis posexposición por VIH en todos los hospitales las 24 horas del día para el inmediato uso por los trabajadores de la salud.

Es tiempo de abordar este tema de inmensa e inmediata preocupación para los profesionales de la salud, con una mayor orientación en el manejo de esta "peste" de los tiempos modernos. En la India, la organización nacional para el control del sida (*National AIDS Control Organization*) elaboró instrucciones para todos los hospitales gubernamentales del país para proveer drogas antirretrovirales en forma gratuita para los trabajadores de la salud. Si nos preguntamos si debemos hacer más esfuerzos para una toma de conciencia, la respuesta es un rotundo "sí".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007  
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

## Bibliografía

- UNAIDS/WHO AIDS epidemic update Dec 2004.
- Anderson AF, Zheng Q, Wu G, et al. Human immunodeficiency virus knowledge and attitudes among hospital-based healthcare professionals in Guangxi Zhuang Autonomous Region, People's Republic of China. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24(2):128-31, 2003.
- Abouafia DM. Occupational exposure to human immunodeficiency virus: what healthcare providers should know *Cancer Pract* 6(6):310-7, 1998.
- Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *Am J Med* 102 (suppl 5B):9-15, 1997.
- Ippolito G, Puro V, De Carli G, Italian Study Group on Occupational Risk of HIV Infection. The risk of occupational human immunodeficiency virus in health care workers. *Arch Int Med* 153:1451-8, 1993.
- Caillot JL, Voigloi F, Gilly F, et al. The occupational risk run by French surgeons: a disturbing perspective. *AIDS* 14:2061-2063, 2000.
- Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *NEJM* 337(21):1485-90, 1997.
- Mast ST, Woolwine JD, Gerberding JL. Efficacy of gloves in reducing blood volumes transferred during simulated needlestick injury. *J Infect Dis* 168(6):1589-92, 1993.
- Resnick L, Veren K, Salahuddin SZ, et al. Stability and inactivation of HTLV-1/LAV under clinical and laboratory environments. *JAMA* 255(14):1887-91, 1986.
- Wig N. HIV: awareness of management of occupational exposure in health care workers. *Indian J Med Sci* 57(5):192-8, 2003.
- Menon V, Bharucha K. Acquired immunodeficiency syndrome and health care professionals. *J Assoc Physicians India* 42(1):22-3, 1994.
- Kubde SS, Zodpey SD, Vasudeo ND. AIDS awareness among nursing students. *Indian J Public Health* 39(3):109-12, 1995.
- Dobe M. Awareness on AIDS among health care professionals. *Indian J Public Health* 39(3): 105-8, 1995.
- Odujinrin OM, Adegoke OA. AIDS: awareness and blood handling practices of health care workers in Lagos, Nigeria. *Eur J Epidemiol* 11(4): 425-30, 1995.
- Najmi RS. Awareness of health care personnel about preventive aspects of HIV infection/AIDS and their practices and attitudes concerning such patients. *J Pak Med Assoc* 48(12):367-70, 1998.
- S E Duff. Surgeons' and occupational health departments' awareness of guidelines on post-

- exposure prophylaxis for staff exposed to HIV: telephone survey *BMJ* 319:162, 1999.
- Scouler A, Watt AD, Watson M, et al. Knowledge and attitudes of hospital staff to occupational exposure to bloodborne viruses. *Commun Dis Public Health* 3(4):247-9, 2000.
- Tibdewel SS, Wadhva SK. HIV/AIDS awareness among hospital employees. *Indian J Med Sci* 55(2):69-72, 2001.
- Chogle NL, Chogle MN, Divatia JV, et al. Awareness of post-exposure prophylaxis guide-lines against occupational exposure to HIV in a Mumbai hospital. *Natl Med J India* 15(2):69-72, 2002.
- Tokars JL, Bell DM, Culver DH, et al. Percutaneous injuries during surgical procedures. *JAMA* 267:2899-2904, 1992.
- Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation of blunt suture needles in preventing percutaneous injuries among health-care workers during gynecologic surgical procedures-New York City, March 1993-June 1994. *Morbidity Mortality Weekly Rep* 46:25-29, 1997.
- Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation of safety devices for preventing percutaneous injuries among health-care workers during phlebotomy procedures-Minneapolis-St. Paul, New York City, and San Francisco, 1993-1995. *Morbidity Mortality Weekly Rep* 46:20-25, 1997.
- O'Neill TM, Abbott AV, Radecki SE. Risk of needlesticks and occupational exposures among residents and medical students. *Arch Intern Med* 152(7):1451-6, 1992.
- Hamory BH. Underreporting of needlestick injuries in a university hospital. *Am J Infect Control* 11(5):174-7, 1983.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med* 331:1173-80, 1994.
- Lindgren ML, Byers RH Jr, Thomas P, et al. Trends in perinatal transmission of HIV/AIDS in the United States. *JAMA* 282:531-8, 1999.
- Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med* 335:1621-9, 1996.
- Eastman PS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076. *J Infect Dis* 177:557-64, 1998.
- Kind C, Rudin C, Siegrist CA, et al. Prevention

- of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine prophylaxis. *Swiss Neonatal HIV Study Group. AIDS* 12:205-10, 1998.
- Simpson BJ, Shapiro ED, Andiman WA. Reduction in the risk of vertical transmission of HIV-1 associated with treatment of pregnant women with orally administered zidovudine alone. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 14:145-52, 1997.
- Bulterys M, Orloff S, Abrams E. Impact of zidovudine post-perinatal exposure prophylaxis (PPEP) on vertical HIV-1 transmission: a prospective cohort in four U.S. Cities [Abstract 15]. *Global Strategies for the Prevention of HIV Transmission from Mothers to Infants. Toronto, Ontario, Canada; Sept 1-6, 1999.*
- Saba J. The PETRA Trial Study Team. Interim analysis of early efficacy of three short ZDV/3TC combinations regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV-1: the PETRA trial [Abstract S7]. *Proceedings from the 6th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, Illinois; 31 Jan-4 Feb 1999.*
- Blanche S. Zidovudine-Lamivudine for Prevention of Mother to Child HIV-1 Transmission [Abstract 267]. *Proceedings from the 6th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, Illinois; 31 Jan-4 Feb 1999.*
- Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 354:795-802, 1999.
- Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. *Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. AIDS* 12:F241-7, 1998.
- Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. *Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. Lancet* 353:773-80, 1999.
- Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 353:781-5, 1999.
- Dabis F, Msellati P, Meda N, et al. Six-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Côte d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. *DITRAME Study Group. Lancet* 353:786-92, 1999.

# En embarazos con restricción del crecimiento intrauterino la velocimetría Doppler refleja las arteriopatías del lecho placentario

*The correlation of the histomorphology of the placenta and the placental bed with the doppler velocimetries of the uterine and umbilical arteries*



**Riza Madazli**, Columnista Experto de SIIC  
Professor, Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty  
Department of Obstetrics and Gynecology, Estambul, Turquía

Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

## Abstract

We correlated the histomorphology of the placenta and the placental bed with the Doppler velocimetries of the uterine and umbilical arteries of intrauterine growth restricted pregnancies. The study group consisted of 47 women with intrauterine growth restricted fetuses. Twenty-five uneventful pregnancies with appropriate for gestational age fetuses were selected as controls. Doppler studies of umbilical and uterine arteries were performed within the last week before delivery. Placental bed biopsies were obtained at Caesarean section with direct visualization of the placental site. The incidence of pathologic bed biopsies in control, IUGR with normal uterine artery Doppler velocimetry and IUGR with abnormal uterine artery Doppler velocimetry was 0, 16.6% and 79.3% respectively ( $p < 0.001$ ). Abnormal placental bed biopsy pathology was significantly associated with abnormal uterine artery velocimetry (OR 33.7, 6.5-173.6;  $p < 0.001$ ). Abnormal placental pathology was significantly associated with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry (OR 21.04, 3.8-115.9;  $p < 0.001$ ). Women with both abnormal uterine and umbilical artery Doppler velocimetries were delivered earlier and their babies had lower mean birth and placental weight ( $p < 0.001$ ). As a conclusion, placental bed biopsy and placental pathologies are best reflected by abnormal uterine and umbilical artery velocity waveforms, respectively. The most severe clinical outcomes and perinatal mortality are present when both uterine and umbilical districts are altered.

**Key words:** placental bed biopsy, uterine artery Doppler, umbilical artery Doppler, intrauterine growth restriction

## Resumen

Correlacionamos la histomorfología de la placenta y del lecho placentario con la velocimetría Doppler de las arterias uterinas y umbilical en embarazos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). El grupo estudiado consistió en 47 mujeres con fetos que presentaban restricción del crecimiento intrauterino. Veinticinco embarazos normales con fetos adecuados para la edad gestacional fueron seleccionados como control. Los estudios Doppler de las arterias uterinas y umbilical fueron realizados dentro de la última semana antes del parto. Se obtuvieron biopsias del lecho placentario al momento de la cesárea con visualización directa del sitio de inserción. La incidencia de biopsias patológicas del lecho placentario en el grupo control, en el grupo que presentó RCIU con Doppler de la arteria uterina normal y en el de los RCIU con velocimetría Doppler anormal de la arteria uterina fue de 0, 16.6% y 79.3%, respectivamente ( $p < 0.001$ ). La biopsia anormal del lecho placentario estuvo significativamente asociada con velocimetría anormal tanto de la arteria uterina (OR 33.7, 6.5-173.6;  $p < 0.001$ ) como de la arteria umbilical (OR 21.04, 3.8-115.9;  $p < 0.001$ ). En las mujeres que presentaron velocimetría Doppler anormal de las arterias uterinas y umbilical los nacimientos se produjeron más precozmente y sus hijos tuvieron un peso de nacimiento y placentario promedio más bajo ( $p < 0.001$ ). Como conclusión, la biopsia del lecho placentario y las patologías de la placenta son reflejadas mejor por las formas de onda anormales en la velocimetría de las arterias uterinas y umbilical, respectivamente. Los resultados clínicos más graves y la mortalidad perinatal están presentes cuando ambos territorios, uterino y umbilical, se encuentran alterados.

**Palabras clave:** biopsia del lecho placentario, Doppler de la arteria uterina, Doppler de la arteria umbilical, restricción del crecimiento intrauterino

El deterioro de la perfusión placentaria es la causa más común de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) en niños sanos.<sup>1</sup> El transporte gaseoso transplacentario depende de un flujo sanguí-

neo uteroplacentario y fetoplacentario normal; en consecuencia, un defecto en alguno de ellos puede deteriorar el aporte de oxígeno al feto, volviéndolo vulnerable a la hipoxia crónica, lo que posteriormente altera su crecimiento y bienestar. Los cambios en la función placentaria pueden estar asociados con manifestaciones histológicas que se ubican en dos sitios distintos: la placenta y el lecho placentario. Las anomalías histomorfológicas de la placenta, como infartos, fibrosis de las vellosidades terminales, nódulos del sincitiotrofoblasto aumentados, proliferación del citotrofoblasto e hipovascularización, están bien documentadas en la RCIU.<sup>2-4</sup> En el sitio materno, la conversión anormal e inadecuada de las ramas de las arterias uterinas en vasos uteroplacentarios de baja resistencia debida a una invasión trofoblástica deficiente es una característica predominante de la RCIU demostrada por estudios de las biopsias del lecho placentario.<sup>5-7</sup>

Recepción: 12/10/2004 - Aprobación: 5/4/2005  
Primera edición, www.siicsalud.com: 8/9/2005  
Segunda edición, www.siicsalud.com, ampliada y corregida: 21/10/2005  
Participaron en la investigación  
Aslı Somunkiran, Specialist, Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynecology, Estambul, Turquía  
Zerrin Calay, Professor, Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynecology, Estambul, Turquía  
Sennur Ilvan, Associated Professor, Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynecology, Estambul, Turquía  
Feridun Aksu, Professor, Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynecology, Estambul, Turquía  
Enviar correspondencia a: Riza Madazli. 7.8. Kisim L1-D, D:30, Ataköy, Estambul, Turquía.

**Tabla 1.** Frecuencias de las lesiones en las biopsias del lecho placentario de los grupos AEG (adecuado para la edad gestacional) y RCIU (restricción del crecimiento intrauterino) con velocimetría Doppler normal y anormal de la arteria uterina. Los datos son expresados como n con los porcentajes entre paréntesis.

	AEG (Grupo control)	RCIU (Grupo de estudio) F. Doppler de art. uterina		p
		Normal	Anormal	
n	25	18	29	
Invasión trofoblástica inadecuada	0 (0)	3 (16.6)	22 (75.9)	< 0.001
Aterosis aguda	0 (0)	3 (16.6)	21 (72.4)	< 0.001
Trombosis u ocleración luminal de las arterias espiraladas	0 (0)	1 (5.5)	16 (55.1)	< 0.001
Trofoblasto extraveloso aumentado	0 (0)	2 (11)	9 (31)	0.005

La ecografía Doppler posibilita la evaluación *in vivo* de los parámetros de flujo sanguíneo cuando la perfusión es adecuada y cuando se encuentra reducida. La invasión trofoblástica defectuosa de las arterias espiraladas maternas demostró estar asociada con un aumento de la impedancia al flujo en las formas de onda obtenidas por ecografía Doppler de las arterias uterinas.<sup>8,9</sup> La onda de velocidad sanguínea de la arteria umbilical refleja la función del árbol de vellosidades terciarias de la placenta.<sup>10</sup> El desarrollo vellositario reducido se correlaciona con velocimetría Doppler anormal de la arteria umbilical, y es grave en los casos de flujo de fin de diástole inverso o ausente.<sup>11</sup>

Investigamos la correlación de la histomorfología de la placenta y del lecho placentario con velocimetría Doppler de las arterias uterinas y umbilical en embarazos con restricción del crecimiento intrauterino. Se incorporaron al estudio las mujeres que acudieron al *Cerrahpasa Medical Faculty Hospital* para su atención prenatal e intraparto y que tuvieron parto por cesárea. El grupo de estudio fue integrado por 47 mujeres cuyos fetos presentaban restricción del crecimiento intrauterino. Veinticinco gestaciones normales

con fetos adecuados para la edad gestacional (AEG) fueron seleccionadas como controles. Los estudios Doppler se realizaron en la última semana previa al parto mediante un equipo Ultramark 9 (Advanced Technologies Laboratory, Bothell, Wash) con un transductor de 3.5 MHz, mapeo de flujo a color y filtro de alto pasaje de 50 Hz.

La velocimetría uterina anormal fue definida como un promedio de la razón sístole/diástole (S/D) (izquierda y derecha) > 2.6 y por la presencia bilateral de la muesca diastólica. Un índice de pulsatilidad (PI) anormal de la arteria umbilical fue definido como > 2 desvíos estándar por encima de la media sobre los valores de referencia para la edad gestacional.<sup>12</sup> Los datos que se registraron fueron las siguientes lesiones placentarias, consideradas como relacionadas con la patología vascular fetoplacentaria: infartos vellositarios, fibrosis vellositaria, hipovascularización de las vellosidades, nódulos del sincitiotrofoblasto aumentados, proliferación del citotrofoblasto, engrosamiento de la membrana basal trofoblástica de las vellosidades, endarteritis oclerante y depósitos de fibrina perivellositarios.<sup>2</sup> Las biopsias del lecho placentario fueron clasificadas como "fisiológicas" cuando se observaron las características morfológicas del lecho placentario humano normal o "patológicas" cuando hubo una inadecuada invasión trofoblástica endovascular, aterosis aguda, trombosis u ocleración luminal de las arterias espiraladas y trofoblasto extraveloso aumentado.<sup>13</sup>

La incidencia de biopsias del lecho patológicas en el grupo control, en el de RCIU con Doppler de la arteria uterina normal y en el de RCIU con velocimetría Doppler de la arteria uterina anormal fue de 0, 16.6% y 70.3%, respectivamente (p < 0.001). La tabla 1 muestra los hallazgos histomorfológicos de las biopsias del lecho placentario de los grupos AEG y con RCIU en relación con los resultados del Doppler de la arteria uterina.

La tabla 2 muestra los hallazgos histopatológicos placentarios de los AEG y de los casos de RCIU con resultados normales y anormales del Doppler de la arteria umbilical. La relación entre la velocimetría Doppler anormal de las arterias uterinas y umbilical, y las patologías de la biopsia placentaria y del lecho placentario se encuentra ilustrada en la tabla 3.

La velocimetría anormal de las arterias uterinas y umbilical se asoció significativamente con la biopsia anormal del lecho placentario (OR 33.7, 6.5-173.6; p < 0.001) y con las patologías placentarias (OR 21.04, 3.8-115.9; p < 0.001), respectivamente. En las mujeres que presentaron velocimetría Doppler anormal tanto de la arteria uterina como de la umbilical, se produjo el nacimiento más precozmente y sus hijos tuvieron pesos promedio de nacimiento y placentario menores (p < 0.001) (tabla 4). Las incidencias de biopsia del lecho placentario anormal y patologías placentarias fueron significativamente mayores en este grupo específico de embarazos con restricción del crecimiento intrauterino (p < 0.001).

Los procesos dinámicos son abundantes en el lecho placentario. En este sitio, la placenta se implanta, se adhiere y envía brotes de trofoblasto a la decidua subyacente y al miometrio para adaptar la vasculatura materna. La invasión trofoblástica incompleta, que consiste en la falla del trofoblasto extraveloso en invadir la porción intramiométrica de la arteriola espiralada, fue descrita en embarazos complicados por restricción del crecimiento intrauterino.<sup>7</sup>

También observamos que todos los embarazos que dieron como resultado niños de peso normal presentaban invasión trofoblástica completa de las arteriolas espiraladas, mientras que el 55.3% de las gestaciones complicadas por RCIU no mostraron esta adaptación del embarazo normal.

La invasión trofoblástica incompleta, así como la aterosis y trombosis de los vasos del sitio de implantación, puede producir restricción del crecimiento intrauterino por disminución del aporte sanguíneo a la unidad uteroplacentaria. La relación entre la patología vascular uteroplacentaria y el Doppler de la arteria uterina anormal fue demostrada en estudios previos.<sup>8,9,14</sup> También encontramos que en presencia de velocimetría Doppler anormal de las arterias uterinas, la frecuencia de patologías vasculares del lecho placentario aumentó significativamente. Estos datos confirman que la velocimetría Doppler uterina anormal refleja la arteriopatía del lecho placentario en los embarazos complicados por RCIU.

**Tabla 2.** Frecuencias de las lesiones placentarias en casos AEG y con RCIU con velocimetría Doppler normal y anormal de la arteria umbilical. Los datos están expresados como n con los porcentajes entre paréntesis.

	AEG (Grupo control)	RCIU (Grupo de estudio) F. Doppler de art. uterina		p
		Normal	Anormal	
n	25	19	28	
Infarto vellosito	2 (8)	6 (31.5)	23 (82.1)	< 0.001
Fibrosis vellosita	0 (0)	14 (73.7)	23 (82.1)	< 0.001
Hipovascularización vellosita	0 (0)	1 (5.2)	4 (14.3)	0.113
Nódulos del sincitiotrofoblasto	5 (20)	11 (57.9)	21 (75)	< 0.001
Proliferación del citotrofoblasto	2 (8)	5 (26.3)	19 (67.8)	< 0.001
Engrosamiento de la membrana basal trofoblástica vellosita	0 (0)	7 (36.8)	22 (78.6)	< 0.001
Endarteritis oclerante	0 (0)	3 (15.7)	5 (17.8)	0.66
Depósitos de fibrina perivellositos	10 (40)	13 (68.4)	22 (78.7)	0.008

**Tabla 3.** Relación entre las velocimetrías Doppler anormales de las arterias uterinas y umbilical con las patologías de las biopsias placentarias y del lecho placentario.

	Flujo Doppler anormal de la arteria uterina		Flujo Doppler anormal de la arteria umbilical	
	Biopsia patológica del lecho placentario	Patología placentaria	Biopsia patológica del lecho placentario	Patología placentaria
Coefficiente	3.51	1.01	0.83	3.04
Odds ratio	33.7	2.76	2.2	21.04
IC 95%	6.5-173.6	0.60-11.8	0.46-11.2	3.8-115.9
Significación	< 0.001	0.171	0.305	< 0.001



**Tabla 4.** Resultados clínicos e incidencias de la biopsia anormal del lecho placentario y de las patologías placentarias en los embarazos con restricción del crecimiento intrauterino según las velocimetrías Doppler de las arterias uterinas y umbilical.

Arterial umbilical PI	Flujo Doppler de la arteria uterina			
	Normal		Anormal	
	Normal	Anormal	Normal	Anormal
N	11	6	7	22
Biopsia patológica del lecho placentario [n (%)]	2 (18.1)	1 (16.6)	5 (71.4)	18 (81.8)
Patología placentaria anormal [n (%)]	6 (54.5)	6 (100)	4 (57.1)	20 (90.9)
Mortalidad perinatal [n (%)]	---	---	---	8 (36.4)
Edad gestacional al nacer (semanas) (Media $\pm$ DE)	35.4 $\pm$ 2.7	35.8 $\pm$ 3.9	36.3 $\pm$ 2.1	32.2 $\pm$ 1.8
Peso al nacer (gramos) (Media $\pm$ DE)	2 046 $\pm$ 520	1 851 $\pm$ 692	2 242 $\pm$ 322	1 239 $\pm$ 509
Peso placentario (gramos) (Media $\pm$ DE)	325 $\pm$ 78	333 $\pm$ 60	328 $\pm$ 90	252 $\pm$ 81

Numerosos estudios demostraron cambios patológicos de la placenta, como infartos vellosos, hipovascularización, fibrosis, engrosamiento de la membrana basal, endarteritis obliterante, proliferación del citotrofoblasto y nódulos del sincitiotrofoblasto en pacientes con RCIU.<sup>3,4</sup> En nuestro estudio también observamos que la prevalencia de estas lesiones placentarias se encuentra significativamente aumentada en las gestaciones con restricción del crecimiento intrauterino. La experiencia de varios estudios demuestra que en estos embarazos las formas de ondas de velocidad anormales de la arteria umbilical se asocian a un resultado perinatal adverso.<sup>15,16</sup> Nuestros hallazgos ayudan a comprender la base histopatológica placentaria de las formas de ondas de velocidad anormales de la arteria umbilical y el resultado perinatal adverso.

Al considerar las formas de ondas de velocidad de las arterias uterinas y umbilical juntas, demostramos que la biopsia del lecho placentario y las patologías placentarias son mejor reflejadas por las formas de ondas de velocidad anormales de las arterias uterinas y umbilical, respectivamente. Por lo tanto, este hallazgo demuestra claramente que la velocimetría Doppler uterina refleja el lado materno y que la velocimetría de la arteria umbilical refleja el lado placentario de la circulación materno-fetal. También se observó que las incidencias de biopsia del lecho placentario anormal y patologías placentarias (82% y 91%, respectivamente) fueron muy altas en las gestaciones que presentaron formas de ondas de velocidad Doppler anormales de las arterias uterinas y umbilical. Todas las muertes perinatales ocurrieron en este subgrupo específico de embarazos con restricción del crecimiento y en estas pacientes los nacimientos tuvieron que producirse más tempranamente. Los resultados clínicos más graves y la mortalidad perinatal se presentaron en los casos en los que ambos territorios –uterino y umbilical– estaban alterados. Podemos suponer que a medida que aumenta la magnitud de la placenta anormal, el flujo sanguíneo intervelloso disminuye, produciendo patologías vasculares placentarias que posteriormente alteran el crecimiento y el bienestar fetal.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007  
www.siic.salud.com

*Los autores no manifiestan "conflictos de interés".*

#### Bibliografía

- ACOG Practice Bulletin No.12 Ontrauterine Growth Restriction. 2000.
- Salafia CM, Miniur VK, Pezzullo JC et al. Ontrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 173:1049-1057, 1995.
- Ferrazzi A, Bulfamante G, Mezzopane R et al. Uterine Doppler velocimetry and placental hypoxic-ischemic lesion in pregnancies with fetal growth restriction. *Placenta* 20:389-394, 1999.
- Viscardi RM, Sun JCC. Placental lesion multiplicity: risk factor for IUGR and neonatal cranial ultrasound abnormalities. *Eur J Hum Develop* 62:1-10, 2001.
- Khong TY Acute atherosclerosis in pregnancies complicated by hypertension, small-for-gestational-age infants, and diabetes mellitus. *Arch Pathol Lab Med* 115:722-725, 1991.
- Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M et al. Study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe preeclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 101:669-674, 1994.
- Madazli R, Budak E, Calay Z et al. Correlation between Placental Bed Biopsy Findings, Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM-1) and Fibronectin Levels in Preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 107:514-518, 2000.
- Voigt HJ, Becker V. Uteroplacental insufficiency-comparison of uteroplacental blood flow velocimetry and histomorphology of placental bed. *J Matern Fetal Invest* 2:251-255, 1992.
- Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A et al. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta* 22:405-411, 2001.
- Krebs C, Macara LM, Leiser R et al. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the terminal placental villous tree. *Am J Obstet Gynecol* 175:1534-1542, 1996.
- Sebire NJ, Goldin RD, Regan L. Histomorphological evidence for chronic vaso-constriction of placental stem vessels in pregnancies with intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery Doppler velocimetry indices. *J Pathol* 195:19A, 2001.
- Chitty LS, Altman DG. Appendix: Charts of fetal measurements. In *Fetal Medicine, Basic Science and Clinical Practice* (Ed.) Rodeck C.H. & Whittle M.J. pp. 1095-1140. London: Churchill Livingstone, 1999.
- Robertson WB, Khong TY, Brosens I et al. The placental bed biopsy: Review from three European centers. *Am J Obstet Gynecol* 155:401-412, 1986.
- Olofsson P, Laurini RN, Marsal K. A high uterine artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 49:161-168, 1993.
- Karsdorp VHM, Van Vugt J M G, van Geijn H P et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet* 344:1664-8, 1994.
- Madazli R, Uludag S, Ocak V. Doppler assessment of umbilical artery, thoracic aorta and middle cerebral artery in the management of pregnancies with growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80:702-707, 2001.

# Detección de la enfermedad meningocócica por reacción en cadena de la polimerasa

## Polymerase chain reaction for the diagnosis of meningococcal disease



Carmen Muñoz Almagro, Columnista Experta de SIIIC  
Responsable Unidad Microbiología Molecular. Hospital  
Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona, España



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas,  
producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

### Abstract

We submit the contribution of molecular techniques to the diagnosis of pediatric meningococcal disease from January 2001 to December 2005. Culture isolation and serogroup of *Neisseria meningitidis* was performed using traditional serology and biochemical methods. With regard to molecular techniques, we first used a traditional PCR with amplification of insertion sequence IS1106. On a second phase, it was substituted for Real Time PCR with detection of gene *CtrA*. Results: During the studied period, 148 meningococcal disease cases were diagnosed (63 female and 85 male), median age 4.7 years. Forty-eight patients were studied only by culture and *N. meningitidis* was isolated only in 22 cases (45.8%). The rest of the cases were studied by culture and PCR, microbiological confirmation being obtained in 78 cases (78%): five only by culture, 38 only by PCR and 35 by culture and PCR. Culture sensitivity in patients who had previously been treated with antibiotics was 13.5%, whereas PCR sensitivity was 67.5%. In patients with fulminant disease (septic shock in the first eight hours after the beginning of the disease), sensitivity was 73.3% for PCR and 33.3% for culture.

**Key words:** *N. meningitidis*, polymerase chain reaction, children, meningococcal disease

### Resumen

Presentamos la contribución de las técnicas moleculares en el diagnóstico de la enfermedad meningocócica pediátrica durante el período enero de 2001 hasta diciembre de 2005. El aislamiento por cultivo y la identificación serológica de subgrupos de *Neisseria meningitidis* se realizó según métodos bioquímicos y serológicos tradicionales. Como técnicas moleculares, inicialmente se utilizó una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tradicional con amplificación de la secuencia de inserción IS1106, que posteriormente fue sustituida por una PCR en tiempo real con detección del gen *CtrA*. **Resultados:** Durante el período de estudio se declararon 148 casos de enfermedad meningocócica (63 niñas y 85 niños), con edad promedio de 4.7 años. Cuarenta y ocho pacientes se estudiaron sólo por cultivo y de éstos se obtuvo el aislamiento de *N. meningitidis* en 22 casos (45.8%), el resto se estudiaron por cultivo y PCR y se obtuvo una confirmación microbiológica en 78 casos (78%): 5 sólo por cultivo, 38 sólo por PCR y 35 por cultivo y PCR. La sensibilidad del cultivo en pacientes pretratados fue del 13.5% mientras que la de la PCR fue del 67.5%. En los pacientes con presentación fulminante de la enfermedad (*shock séptico* en las primeras 8 horas de inicio de la enfermedad), la sensibilidad de la PCR fue de 73.3% y la del cultivo 33.3%.

**Palabras clave:** *N. meningitidis*, reacción en cadena de la polimerasa, niños, enfermedad meningocócica

### Introducción

La enfermedad meningocócica es un grave problema de salud pública. *Neisseria meningitidis* es el agente causal de esta enfermedad que puede presentarse de forma endémica o epidémica. Actualmente, los brotes epidémicos suelen presentarse en los países en vías de desarrollo, donde alcanzan tasas de ataque superiores a los 500 casos por 100 000 habitantes.<sup>1</sup> En los países industrializados en que la enfermedad es endémica, *N. meningitidis* es –dada su prevalencia y alta letalidad,<sup>2</sup> que puede oscilar entre 4% y 10% de los casos<sup>3-5</sup>– la principal causa de

muerte por enfermedad infecciosa en niños. La incidencia de la enfermedad meningocócica varía entre países y regiones del mismo entorno. Así, en Europa se calcula una tasa promedio de 1.3 a 1.7 casos anuales por 100 000 habitantes, pero se encuentran variaciones tan amplias como 0.3 casos por 100 000 habitantes en Italia, o 3.6 casos en Inglaterra o Gales.<sup>6</sup> En Cataluña, la incidencia anual estimada es de 2.4 casos por 100 000.<sup>7</sup>

Uno de los factores que pueden influir en las diferencias de los casos informados podría ser la falta de uniformidad de los distintos sistemas de declaración utilizados. La probabilidad de que todo caso de enfermedad meningocócica sea notificado y la probabilidad de que todo caso notificado sea verdaderamente una enfermedad meningocócica puede variar si los métodos de diagnóstico no son adecuadamente sensibles y específicos. Es conocida la amplia diferencia entre los casos declarados por sospecha clínica y los casos confirmados en el laboratorio de microbiología. La diferencia se debe fundamentalmente a la baja sensibilidad del cultivo tradicional, dado que *N. meningitidis* es un organismo muy lábil. Esta baja sensibilidad se incrementó en los últimos años debido a la administración generalizada de antibióticos en forma temprana, antes de remitir al paciente al centro hospitalario.

Esta intervención es actualmente recomendada,<sup>8</sup> por tanto es previsible que el número de pacientes remitidos al hospital de referencia con antibioticoterapia ya instaurada se incremente en los próximos años.

Recepción: 27/9/2006 - Aprobación: 7/3/2007  
Primera edición, www.sicisalud.com: 18/3/2007

Participaron en la investigación  
Silvia Marín, Licenciada en Medicina. Residente Pediatría, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona, España  
Juan José García García, Doctor en Medicina. Especialista en Pediatría, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona, España  
Amadeu Gene, Licenciado en Medicina. Especialista en Microbiología, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona, España  
Gema Gelabert, Licenciado en Medicina. Especialista en Documentación Clínica, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona, España  
Iolanda Jordan, Doctora en Medicina. Especialista en Pediatría, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona, España  
Elisabeth Esteban, Licenciada en Medicina, Especialista en Pediatría, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona, España  
Enviar correspondencia a: Carmen Muñoz Almagro, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, 08950, Esplugues, España.

**Tabla 1.** Características clínicas, epidemiológicas y serogrupos de *N. meningitidis* en pacientes con enfermedad meningocócica atendidos en el Hospital Sant Joan de Déu.

Año	Nº Pac.	Tasa anual por 1 000 000 < 18 años	Media edad	Sexo niños (%)	Presentación clínica*			Ingreso en UCIP	Exitus	Presentación de la enfermedad al ingreso N = 144			Serogrupos identificados (n = 62)		
					sepsis (%)	mening. (%)	sepsis con mening. (%)			fulminante	aguda	subaguda	B (%)	C (%)	W135 (%)
2001	22	5.7	5.4	14	8	5	8	15	2	5	13	4	6	2	0
2002	30	11.1	5.1	15	11	8	11	16	3	2	21	6	13	4	0
2003	30	5.9	4.7	23	19	6	5	13	2	4	19	6	7	2	0
2004	29	6.8	4.3	14	8	3	18	19	0	4	16	8	10	0	1
2005	37	7.5	4.5	19	13	7	17	27	1	3	27	6	16	0	0
<b>Total</b>	<b>148</b>	<b>7.4</b>	<b>4.8</b>	<b>85 (57.4)</b>	<b>59 (39.8)</b>	<b>29 (19.5)</b>	<b>59 (39.8)</b>	<b>90 (60.8)</b>	<b>8 (5.4)</b>	<b>18 (12.5)</b>	<b>96 (66.6)</b>	<b>30 (20.8)</b>	<b>52 (83.8)</b>	<b>8 (13)</b>	<b>1 (1.6)</b>

\*1 caso adicional de artritis meningocócica.

Las técnicas de amplificación molecular permiten la identificación de *N. meningitidis* con elevada sensibilidad y especificidad, incluso en muestras de pacientes previamente tratados con antibióticos. En los últimos años estas técnicas se generalizaron no sólo para la identificación del microorganismo sino también para su caracterización precisa: indentificación serológica de subgrupos,<sup>9</sup> estudio de relaciones clonales<sup>10</sup> y relación de la carga bacteriana con las manifestaciones clínicas de la enfermedad.<sup>11</sup>

Presentamos la contribución de las técnicas moleculares en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad meningocócica en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Universitario de Sant Joan de Déu, de Barcelona, España.

### Período de estudio

Se incluyen todos los pacientes menores de 18 años con diagnóstico clínico de enfermedad meningocócica invasiva atendidos en el Hospital Universitario Sant Joan de Déu desde enero de 2001 hasta diciembre de 2005.

El Hospital Sant Joan de Déu es un hospital de referencia pediátrico (menores de 18 años) con 345 camas, 14 de ellas de cuidados intensivos, ubicado en el área metropolitana de Barcelona. La población pediátrica de esta área se estima en 200 000 habitantes. Debido a su condición de centro de alta tecnología muchos de los pacientes con enfermedad meningocócica son remitidos desde otras áreas geográficas. El Servicio de Urgencias atiende a más de 70 000 niños al año y la sección de Cuidados Intensivos ingresa 1 000 pacientes al año.

### Definiciones

Se consideró el diagnóstico de enfermedad meningocócica según la definición y clasificación del *Departament de Salut de Catalunya*,<sup>12</sup> disponible en la web [www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/professionals/spvemdo1.htm](http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/professionals/spvemdo1.htm). En esta clasificación se considera caso sospechoso un cuadro clínico compatible sin confirmación por el laboratorio. El caso confirmado considera el cuadro clínico compatible con aislamiento del microorganismo o detección del ADN de muestras normalmente estériles como sangre, líquidos cefalorraquídeo, pleural, sinovial, pericárdico o líquido vesicular de las lesiones purpúricas.

La enfermedad se clasificó como fulminante, aguda y subaguda según su evolución desde el inicio de los síntomas hasta la presentación del *shock* séptico con asistencia hospitalaria:<sup>4</sup> fulminante cuando el *shock* aconteció en las primeras 8 horas; aguda, entre 9 y 24 horas, y subaguda, más 24 horas, sin *shock*.

### Identificación de los pacientes

Los pacientes se identificaron por revisión de los sistemas informatizados de resultados analíticos del Hospital y de la codificación de los informes de alta (CMBDAH con CIM-9-MC). En estas dos bases de datos se incluyen de forma sistemática todos los resultados analíticos (tipo de muestra, resultado del cultivo y de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), sensibilidad antibiótica, serogrupo), así como datos epidemiológicos (edad, sexo, fechas de ingreso y de alta) y clínicos (diagnóstico al ingreso, intervenciones, comorbilidad, evolución clínica, diagnóstico al alta).

### Estudios microbiológicos

El aislamiento por cultivo y serogrupo de *N. meningitidis* se realizó según métodos bioquímicos y serológicos tradicionales. La sensibilidad a los diferentes antimicrobianos se analizó con el método E-Test (AB Biodisk). Los criterios de sensibilidad fueron acordes con lo establecido por los *Clinical Laboratory Standards Institute*.<sup>13</sup>

#### Estudio por técnica de PCR

Durante el período 1999-2000 evaluamos una técnica de PCR con hibridación del producto amplificado en placa ELISA y comprobamos la excelente sensibilidad y especificidad de la técnica.<sup>14</sup> En el año 2001, la PCR se incorporó como estudio rutinario en los pacientes ingresados con sospecha de enfermedad meningocócica. Inicialmente se utilizó como diana un fragmento de la secuencia de inserción IS1106. En enero de 2004 se sustituyó esta PCR tradicional por otra PCR en tiempo real (PCR-TR) con detección simultánea de *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* usando sondas TaqMan y *primers* del gen CtrA (específico de *N. meningitidis*) y del gen de la neumolisina (específico de *S. pneumoniae*).<sup>15</sup> Para el diseño de los *primers* se utilizó el software Primer Express 2.0 (Applied Biosystem). La duración de la técnica PCR-TR desde la recepción de la muestra en el laboratorio de microbiología molecular es de 3 horas.

### Análisis estadístico

Se determinaron las tasas de incidencia de enfermedad meningocócica según los casos diagnosticados sobre la población pediátrica (menores de 18 años) del Hospital Sant Joan de Déu. La población de referencia de esta misma franja de edad se estimó según datos del censo publicado en la página web del Instituto Catalán de Estadística. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo del cultivo y de la PCR considerando como referencia el diagnóstico clínico de alta hospitalaria. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de chi cuadrado cuando se cumplían las condiciones para su aplicación; en caso contrario se usó la prueba exacta de Fisher. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 12.0 para Windows.

### Resultados

#### Datos generales

Durante el período de estudio se declararon 148 casos de enfermedad meningocócica en 63 niñas y 85 niños. La edad media de los pacientes fue de 4.7 años, con un intervalo de 1 mes a 17 años. De los 148 casos, 70 residían en el área de referencia del Hospital y fueron incluidos para el estudio de incidencia. El resto de los pacientes fueron remitidos desde otras áreas geográficas. La incidencia media anual por 100 000 niños menores de 18 años en nuestra área geográfica fue de 7.4 casos al año, destacándose en el año 2002 un pico de 11 casos por 100 000 niños (tabla 1).

Antes del ingreso en nuestro centro hospitalario 59 pacientes habían recibido antibioticoterapia.

La presentación clínica del total de casos atendidos fue: sepsis meningocócica en 59 pacientes (39.86%), meningitis en 29 (19.59%), sepsis con meningitis en 59 (39.86%) y, en un caso (0.67%), artritis meningocócica. Noventa pacientes requirieron

**Tabla 2.** Resultados del estudio microbiológico por cultivo y PCR en 100 pacientes diagnosticados de Enfermedad Meningocócica.

Diagnóstico clínico	Nº pacientes	Diagnóstico microbiológico			
		Cultivo		PCR	
		Resultados positivos	Sensibilidad %	Resultados positivos	Sensibilidad %
<b>Enfermedad meningocócica</b>	100	40	40	73	73
Sepsis meningocócica	41	13	31.7	23	56
Meningitis	16	10	62.5	15	93.7
Sepsis con meningitis	43	17	39.5	35	81.3
<i>Presentación fulminante</i>	15	5	33.3	11	73.3
<i>Presentación aguda</i>	68	28	41.1	50	73.5
<i>Presentación subaguda</i>	16	7	43.7	11	68.7
<b>Pacientes expuestos a betalactámicos</b>	37	5	13.5	25	67.5
*Sepsis meningocócica	13	2	15.3	7	53.8
*Meningitis	5	2	40	5	100
*Sepsis con meningitis	19	1	5.2	13	68.4
<i>Presentación fulminante</i>	3	0	0	2	66.6
<i>Presentación aguda</i>	28	3	10.7	18	64.2
<i>Presentación subaguda</i>	6	2	33.3	5	83.3
<b>Pacientes no expuestos</b>	63	35	55.5	48	76.1
*Sepsis meningocócica	28	11	39.2	16	57.1
*Meningitis	11	8	72.7	10	90.9
*Sepsis con meningitis	24	16	66.6	22	91.6
<i>Presentación fulminante</i>	12	5	41.6	9	75
<i>Presentación aguda</i>	40	25	40	32	80
<i>Presentación subaguda</i>	10	5	50	6	60

ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos: 38 pacientes con clínica de sepsis, 5 con meningitis y 47 con sepsis y meningitis. En 144, la historia clínica reflejaba el tiempo libre de síntomas hasta la presentación del *shock* con requerimiento de asistencia hospitalaria.

En 18 de los 144 casos (12.5% del total) la presentación de la enfermedad fue fulminante, con un intervalo libre de síntomas hasta la presentación de *shock* séptico o signos meníngeos menor de 8 horas; en 96 casos (66.67%) la presentación fue aguda, y en 30 (20.83%), subaguda. Globalmente, fallecieron 8 pacientes (tasa de letalidad del 5.4%). Los pacientes con evolución subaguda de la enfermedad fueron los que presentaron la tasa de letalidad más alta (6.6%).

La evolución de los serogrupos de los casos confirmados muestra un amplio dominio del serogrupo B, 83.8% del total de casos; se destaca en los dos últimos años la desaparición del serogrupo C y la presencia de serogrupos no habituales en nuestra área geográfica como el A y el W135.

#### Confirmación microbiológica de los casos declarados.

##### Contribución de la técnica de PCR

A pesar de la disponibilidad de la técnica de PCR para el estudio rutinario de todos los pacientes con sospecha de enfermedad meningocócica, sólo 100 de los 148 fueron estudiados tanto por PCR como por cultivo.

La confirmación microbiológica en nuestro centro de los 48 pacientes estudiados únicamente por cultivo se logró sólo en 22 casos (45.8%) mientras que, en los 100 pacientes en los que se agregó la PCR, el diagnóstico microbiológico se alcanzó en 78 casos (78%). Cinco pacientes tuvieron resultados positivos sólo del cultivo, 38 sólo por PCR y 35 por cultivo y PCR. El incremento del diagnóstico microbiológico en este grupo al añadir la técnica de PCR fue del 38%,  $p < 0.01$  (tabla 2). El incremento del diagnóstico al comparar el grupo de pacientes estudiados sólo por cultivo con el estudiado por las dos técnicas fue del 32.2%.

Es de destacar un caso de sepsis meningocócica con meningitis en el que se detectó por PCR coinfección por *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*, por cultivo sólo se aisló el meningococo. Estos resultados fueron reproducibles en muestras consecutivas.

Se comparó la sensibilidad de la PCR y el cultivo según el antecedente de toma de antibióticos previa a la extracción de la muestra para estudio microbiológico. De los 100 pacientes estudiados por PCR y cultivo, en 37 existía el antecedente de

antibioticoterapia previa a la extracción de las muestras para estudio microbiológico. La sensibilidad del cultivo en los pacientes pretratados fue del 13.5% (5 casos) mientras que la sensibilidad de la PCR fue del 67.5% (25 casos). Respecto de los niños sin tratamiento previo la sensibilidad del cultivo fue del 55.5% (35 de 63 casos) mientras que la de la PCR fue del 76.1% (48 de 63 casos). No se observaron diferencias significativas en la sensibilidad de la PCR según el antecedente o no de antibioticoterapia. Como era de esperar, el menor rendimiento del cultivo en los pacientes expuestos fue estadísticamente significativo,  $p < 0.002$ .

Se comparó la sensibilidad del cultivo y de la PCR según la presentación fulminante (15 ca-

sos), aguda (68 casos) o subaguda (16 casos). En un caso no se conocía este antecedente. Es de destacar el incremento significativo de la sensibilidad de la PCR frente al cultivo en las formas fulminantes de la enfermedad, con sólo detección positiva por cultivo en cinco casos: 33.3% frente a 73.3% de la PCR (11 casos),  $p < 0.0001$ . En las formas de presentación aguda la sensibilidad del cultivo fue del 41.1% (28 casos) y la de la PCR 73.5% (50 casos),  $p < 0.0001$ . En el grupo con enfermedad subaguda observamos un menor incremento diagnóstico de la PCR: 43.7% cultivo (7 casos) y 68.7% PCR (11 casos) (tabla 2).

#### Discusión

Los datos que presentamos muestran una clara contribución de la detección por PCR del ADN de *N. meningitidis* para la confirmación microbiológica de los casos declarados de enfermedad meningocócica. El incremento encontrado es similar al comunicado en series anteriores.<sup>14,16,17</sup> Dadas las características pediátricas de nuestra serie es remarcable el escaso volumen de muestra necesario para obtener este buen rendimiento. Otro aspecto interesante es la rapidez de la prueba. En el caso de la PCR tradicional que utilizamos en los primeros años, la duración de la técnica era de 5 horas, con trabajo manual de 3.5 horas, mientras que la duración por tecnología de PCR-TR se reduce a 3 horas, estando totalmente automatizadas las 2 últimas horas (fases de amplificación y detección del ADN ya extraído). Actualmente, es posible automatizar también la fase de extracción de ADN con robots con capacidad para procesar en pocos minutos un elevado número de muestras.<sup>18</sup>

Un hecho muy interesante en la práctica clínica es que el rendimiento de estas técnicas moleculares no queda significativamente reducido a pesar de la exposición previa a betalactámicos. Este hecho explica que la mayor diferencia encontrada entre la sensibilidad de la PCR y la del cultivo se observe en pacientes que habían recibido antibioticoterapia previa al procesamiento de la muestra (13.5% vs. 67.5%).

Algunos de los clásicos inconvenientes publicados sobre las técnicas moleculares eran su costo económico y la falta de universalidad del procedimiento para la detección en una misma serie de trabajo de las principales bacterias causantes de infección sistémica. Respecto del costo económico, en nuestro caso, los reactivos necesarios para el procedimiento por PCR-TR fueron significativamente más económicos que los tradicionales (30 euros vs. 3 euros). Respecto del segundo inconveniente, la detección simultánea de *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*, nos



permitió cubrir los dos principales agentes bacterianos causantes de sepsis y meningitis en el ámbito pediátrico en nuestro país. Sin embargo, otros agentes como *S. agalactiae*, *E. coli*, *H. influenzae* o *Listeria monocytogenes* deberían ser también estudiados. La detección del gen 16sRNA, común y específico de todas las bacterias, prometía ser una vía interesante para hacer unos años; lamentablemente, la presencia de ADN residual bacteriano en el material y reactivos de laboratorio dificulta enormemente la utilidad de esta identificación genérica.<sup>19,20</sup> La sencillez y automatización de la tecnología PCR-TR abre una interesante vía para el estudio de diferentes genes de un amplio número de patógenos. Destaca en nuestra serie la coinfección en un paciente por *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*. Las infecciones mixtas son conocidas desde hace años. En 1987 Downs y col. comunicaban que el 1% de las meningitis eran debidas a más de un patógeno<sup>21</sup> y otros autores encontraron este hecho y señalaron cómo los métodos tradicionales de cultivo pueden subvalorar estas infecciones múltiples.<sup>22,23</sup>

Observamos una incidencia estable de la enfermedad, la tasa encontrada en nuestra población infantil es ligeramente superior a la informada por otros autores en la población general (adultos y niños) de nuestra área durante la década del '90. Así, Barquet y col. comunicaron una incidencia media anual de 5.47 casos por 100 000, y Cardenosa y col., de 4.8.<sup>24</sup> Dado que nuestro estudio es estrictamente pediátrico y que es un hecho conocido la mayor incidencia en la población infantil podemos corroborar, como otros autores, la disminución de casos de esta enfermedad en los últimos años. Este descenso lo encontramos a pesar de haber mejorado el rendimiento del diagnóstico microbiológico con la introducción de la PCR en nuestra serie. Una de las causas que pueden explicar esta menor incidencia de la enfermedad respecto de años anteriores es la práctica ausencia del meningococo del grupo C en los últimos años. A mediados de los años '90, la introducción de un clon con fenotipo C:2b:P1.2.5 significó un incremento significativo del serogrupo C que hacía temer una expansión de la enfermedad.<sup>25,26</sup> Este dato derivó en

la recomendación universal de la vacunación contra el serogrupo C en nuestro país. Esta estrategia preventiva es, por tanto, la principal causa de la ausencia de este serogrupo. Las técnicas de amplificación molecular que hemos utilizado no permitan la clasificación serológica de subgrupos de las muestras positivas y esta deficiencia es un importante inconveniente para la monitorización de la enfermedad. Es por este motivo que en el año 2006 introdujimos la clasificación molecular serológica de subgrupos en muestra directa utilizando sondas y *primers* específicos de genes capsulares<sup>27</sup> y constatamos también con esta técnica la práctica ausencia del serogrupo C (datos no mostrados).

El procedimiento de PCR-TR permite cuantificar la carga bacteriana en la muestra si introducimos una serie de estándares de concentraciones conocidas. Diversos autores<sup>11,16</sup> utilizaron este proceder y detectaron altas cargas bacterianas en los pacientes más graves con cifras de hasta  $10^7$ - $10^8$  copias/ml. Con esta elevada concentración de bacterias y considerando que la PCR tradicional (menos sensible que la PCR-TR) puede detectar < 10 copias/ml es totalmente plausible que la sensibilidad no se reduzca a pesar del tratamiento en los pacientes más graves.<sup>10</sup> Por otra parte, el hecho de que la menor carga bacteriana se encuentre en los pacientes más estables podría explicar el menor incremento de la sensibilidad de la PCR en comparación con el cultivo en el grupo de pacientes no tratados con presentación subaguda (43.7% vs. 68.7%).

En conclusión, el estudio del ADN de *N. meningitidis* en muestra directa por técnicas moleculares es un complemento valioso del cultivo bacteriológico y contribuye a la mejora del diagnóstico microbiológico de esta enfermedad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007  
www.sicisalud.com

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

## Bibliografía

1. Woods CW, Armstrong G, Sackey SO, Tetteh C, Bugri S, Perkins BA, Rosenstein NE. Emergency vaccination against epidemic meningitis in Ghana: implications for the control of meningococcal disease in West Africa. *Lancet* 355(9197):30-3, 2000.
2. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 344(18):1378-88, 2001.
3. Hahne SJ, Charlett A, Purcell B, Samuelsson S, Camaroni I, Ehrhard I, Heuberger S, Santamaria M, Stuart JM. Effectiveness of antibiotics given before admission in reducing mortality from meningococcal disease: systematic review. *BMJ* 332(7553):1299-303, 2006.
4. Barquet N, Domingo P, Cayla JA, González J, Rodrigo C, Fernández Viladrich P, Moraga Llop FA, Marco F, Vázquez J, Sáez Nieto JA, Casal J, Canela J, Foz M. Prognostic factors in meningococcal disease. Development of a bedside predictive model and scoring system. Barcelona Meningococcal Disease Surveillance Group. *JAMA* 278(6):491-6, 1997.
5. Domínguez A, Cardenosa N, Panella H, Orcau A, Companys M, Alsedá M, Oviedo M, Carmona G, Minguell S, Salleras L; Working Group on the Study of Meningococcal Disease in Catalonia, 1990-1997. The case-fatality rate of meningococcal disease in Catalonia, 1990-1997. *Scand J Infect Dis* 36(4):274-9, 2004.
6. Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 23(12 Suppl):S274-S279, 2004.
7. Departament de Salut. Resum de les malalties de declaració obligatoria a catalunya durant l'any 2004. *Bull Epidemiol Catalunya XXVI* (número extraordinari):152, 2005.
8. Meningitis Research Foundation. Meningococcal meningitis and septicaemia. Guidance Notes. [www.meningitis.org/docs/GPleaflet.pdf](http://www.meningitis.org/docs/GPleaflet.pdf).
9. Borrow R, Claus H, Guiver M, Smart L, Jones DM, Kaczmarski EB, Frosch M, Fox AJ. Non-culture

- diagnosis and serogroup determination of meningococcal B and C infection by a sialyltransferase (siaD) PCR ELISA. *Epidemiol Infect* 118(2):111-7, 1997.
10. Birtles A, Hardy K, Gray SJ, Handford S, Kaczmarski EB, Edwards-Jones V, Fox AJ. Multilocus sequence typing of *Neisseria meningitidis* directly from clinical samples and application of the method to the investigation of meningococcal disease case clusters. *J Clin Microbiol* 43(12):6007-14, 2005.
11. Hackett SJ, Guiver M, Marsh J, Sills JA, Thomson AP, Kaczmarski EB, Hart CA. Meningococcal bacterial DNA load at presentation correlates with disease severity. *Arch Dis Child* 86(1):44-6, 2002.
12. Departament de Salut. Definición de cas de les malalties de declaració obligatoria 9 edició. Direcció General de Salut Pública 28, 2004.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Standards methods for dilution antimicrobial tests for bacterial grow aerobically: approved standard. NCCLS document M7-A5. Villanova PA: NCCLS, 2000.
14. Muñoz Almagro C, Palomeque A, Roca J, Gene A, Palacin E, Latorre C. Diagnóstico de la enfermedad meningocócica por reacción en cadena de la polimerasa. *Med Clin (Barc)* 120(19):721-4, 2003.
15. Frosch M, Edwards U, Bousset K, Krause B, Weisgerber C. Evidence for a common molecular origin of the capsule gene loci in gram-negative bacteria expressing group II capsular polysaccharides. *Mol Microbiol* 5:1251-1263, 1991.
16. Simultaneous approach for nonculture PCR-based identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol* 38:855-57, 2000.
17. Newcombe J, Cartwright K, Palmer W, McFadden JJ. PCR of peripheral blood for diagnosis of meningococcal disease. *J Clin Microbiol* 34:1637-40, 1996.
18. Ovstebo R, Brandtzaeg P, Brusletto B, Foss Haug KB, Lande Knut, Hoinb EA, Kierulf P. Use of

- robotized DNA isolation and real-time to quantify and identify close correlation between levels of *Neisseria meningitidis* DNA and lipopolysaccharides in plasma and cerebrospinal fluid from patients with systemic meningococcal disease. *J Clin Microbiol* 42:2980-2987, 2004.
19. Coorless CE, Guiver M, Borrow R, Edwards-Jones V, Kaczmarski EB, Fox AJ. Contamination and sensitivity issues with a real-time universal 16S rRNA PCR. *J Clin Microbiol* 38:1747-52, 2000.
20. Bottger EC. Frequent contamination of Taq DNA polymerase with DNA. *Clin Chem* 36:1258-59, 1990.
21. Downs NJ, Hodges GR, Taylor SA. Mixed Bacterial meningitis. *Rev Infect Dis* 9:693-703.
22. Prasad RS, Khurajam GS. An unusual case of mixed bacterial meningitis in an immunocompetent adult. *J Infect* 39:98.
23. Corless CE, Guiver M, Borrow R, Edward Jones V, AJ Fox, EB Kaczmarski. Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. *J Clin Microbiol* 39:1553-58, 2001.
24. Carmona G, Cardenosa N, Oviedo M, Orcau A, Panella H, Alsedá M, Escatllar N, Company M, Domínguez A. Enfermedad meningocócica en Cataluña. España (1990-1997) *Med Clin (Barc)* 123(13):486-9, 2004.
25. Berron S, De la Fuente L, Martín E, Vázquez JA. Increasing incidence of meningococcal disease in Spain associated with a new variant of serogroup C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17:85-89, 1998.
26. Latorre C, Gene A, Juncosa T, Muñoz C, González Cuevas A. *Neisseria meningitidis*: evolution of penicillin resistance and phenotype in a children's hospital in Barcelona, Spain. *Acta Paediatr* 89:651-5, 2000.
27. Mölling P, Jacobsson S, Bäckman, Olcen P. Direct and rapid identification and genotyping of meningococci and porA amplification by lightCycler PCR. *J Clin Microbiol* 40:4531-35, 2002.

# La investigación científica en América latina: el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

*Scientific research in Latin America: the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«En la actualidad hay más colaboración con Estados Unidos, Canadá y Europa occidental que con países de Latinoamérica, los que podrían ser mejores socios de investigación por ser nuestro desarrollo menos asimétrico que el de los países del primer mundo.»

Entrevista exclusiva a  
**José Dante Amato Martínez**  
Coordinador Nacional de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

Entrevista realizada por el Dr. Joel Monárrez Espino, director de la Oficina Científica SIIC, Chihuahua, México, durante el Foro Nacional de Investigación en Salud del IMSS el 21 de septiembre de 2006 (Oaxtepec, México).

## ¿Cuál es la función del IMSS?

Creo que es una de las instituciones más importantes. Se trata de una institución que explícitamente declara su interés por la investigación y que asigna recursos tanto económicos como de personal y de estructura administrativa para que ésta se dé. Pongo un ejemplo: siempre que se invita a instituciones de salud a reuniones, todas dicen que les importa la investigación, e incluso tienen un jefe nacional de investigación. Sin embargo, en la práctica no destinan recursos, no destinan apoyo, becas y demás, y la producción es bajísima.

En cuanto a los indicadores más duros, dentro del sector salud el Instituto tiene el mayor número de investigadores nacionales adscritos al Sistema Nacional de Investigadores (SNI), después de los Institutos Nacionales de Salud. En el área de la salud el IMSS tiene incluso más investigadores nacionales que la propia Universidad Nacional Autónoma de México.

Dos de cada tres investigadores del IMSS pertenecen al SNI. Si contemplamos la producción de artículos también generamos más del 25% de los que se producen en el área de la salud a nivel nacional. Creo pues que el IMSS es una presencia importante en investigación dentro del sector salud.

## ¿Qué cantidad de profesionales trabajan y cuál es su perfil?

El Instituto tiene la figura de investigador de tiempo completo, es decir, contrata profesionales para que específicamente se dediquen a esas funciones. Pero además tiene una serie de puestos administrativos, de estructura, dedicados a coordinar, a facilitar y a gestionar recursos para la investigación.

En cada uno de los estados de la república hay al menos un coordinador estatal de investigación. En el nivel central tiene toda una estructura, que es la coordinación que actualmente dirijo para estas actividades, es decir, para la promoción, la facilitación y la gestión de recursos y de espacios para la investigación. A esto se suma personal dentro de las unidades de atención médica que se dedica a facilitar y promover actividades de educación e investigación para que las haga el profesional de la salud contratado primariamente para dar atención médica pero que, como parte de sus quehaceres diarios, también incursiona en la investigación y educación médica.

## ¿Cuántos investigadores tiene el IMSS?

Son casi 350 investigadores profesionales de tiempo completo, de los cuales más del 60% pertenece al SNI, o sea que la mayor parte de ellos cumple con una evaluación externa para ser considerados investigadores nacionales. Hay también cerca de 150 personas que están contratadas como médicos, pero que cumplen con los criterios que el instituto les pide a sus in-



vestigadores, y por lo tanto tienen una calificación de investigador institucional. Algunos pertenecen incluso al SNI. Muchos de ellos, porque así conviene a sus intereses, no quieren pasar a la categoría de investigadores de tiempo completo, y otros, una minoría, sí lo quieren, pero no se ha producido la oportunidad administrativa para hacerlo.

Es decir que participan casi 500 personas en el quehacer de la investigación.

Y se trata de una población de más de 40 000 médicos y más de 70 000 enfermeras que eventualmente hacen labores de investigación, aunque no con una periodicidad que les permita

alcanzar estándares de investigación profesional. Si bien la mayoría de este enorme grupo no hace labor de investigación, potencialmente están en condiciones de incursionar en ella.

## ¿El IMSS celebra foros de investigación anuales?

El año pasado hubo cuatro foros regionales porque el Instituto estaba dividido en cuatro direcciones regionales: norte, occidente, centro y sur. Cada una agrupaba los estados de cada región. A finales del año pasado el IMSS decidió prescindir de aquella estructura regional, por lo tanto supongo que para el año próximo sólo habrá dos foros, uno para los estados del norte y otro para los del centro y el sur.

El Foro Nacional abarca todo el país. Todos foros se organizan de forma parecida. Se abre una convocatoria para que los investigadores, tanto institucionales como extrainstitucionales, sometan los resultados de sus proyectos. Un comité organizador acepta o rechaza los trabajos enviados; los que son aceptados se presentan principalmente en la modalidad de carteles con discusión directa entre el público asistente y los investigadores presentadores. Lo que difiere es el tamaño de estas reuniones, puesto que en los foros regionales se presentan entre 100 y 200 trabajos, mientras que en el Nacional se han llegado a presentar hasta 600.

Se podría decir que en la reunión nacional se presenta una muestra de la mejor investigación que hace la institución. Allí se exponen trabajos recientemente realizados por los investigadores para su discusión con colegas que tienen conocimientos e intereses similares. Es una oportunidad para afinar los últimos detalles antes de pasar a la fase de la difusión de resultados mediante la publicación en una revista científica.

## ¿Cómo financia el IMSS sus investigaciones?

En ese sentido el Instituto es *sui generis*. No se parece a ningún otro. Incluso, desde mi punto de vista, tiene aspectos superiores a los de instituciones cuyos objetivos primarios sustantivos son la educación y la investigación. El IMSS, al no ser una institución de esas características, tiene un sistema de financiamiento que

supera al de las universidades. Desde hace más de 10 años la Dirección General del Instituto asigna un presupuesto, administrado por la Coordinación de Investigación en Salud, para apoyar las labores de investigación. Pero lo extraordinario de esto es que en el 2004 ese presupuesto fue de alrededor de 50 millones de pesos (4 632 390 dólares estadounidenses [USD]) y en el 2005 y 2006 alcanzó los 100 millones de pesos (9 265 835 USD) en cada año. Este dinero se dedica exclusivamente al respaldo de proyectos de investigación y al mantenimiento de la infraestructura existente. El Instituto destinó otros 55 millones en el 2005 y 80 millones en el 2006 para comprar equipos y actualizar o reforzar los laboratorios de investigación. El equipamiento adquirido fue a demanda de los jefes de cada unidad de investigación.

Esas cantidades de dinero son importantes aunque, claro, relativas, puesto que en un país de primer mundo son cantidades modestas pero de ninguna manera despreciables. Al compararlas con las de otras instituciones nacionales o de países en desarrollo podrían ser envidiables.

### **¿Cómo se asignaron los 100 millones de pesos de 2006?**

La mitad de los 100 millones se destina a proyectos específicos, el resto es para mantenimiento de infraestructura. Aquí se compete a nivel individual. La competencia está abierta a todos los investigadores y personal de salud.

Existen algunos requisitos. El primero es que el investigador que se propone debe estar adscrito al IMSS. Además, su proyecto debe estar previamente aprobado por la Comisión Nacional de Investigación Científica (CNIC) mediante un procedimiento transparente en el que un grupo de investigadores titulares del Instituto se cita para evaluar cada una de las propuestas.

Actualmente se rechaza una de cada tres propuestas aprobadas por la CNIC y que son presentadas en cada convocatoria. Se trata de unos 300 proyectos al año.

### **¿Cuál es la tarea de los investigadores de tiempo completo?**

La medida exacta no la tengo conmigo, pero lo que sí puedo decir es que el Instituto demanda al menos un artículo científico publicado por año a los investigadores asociados y dos por año a los titulares para mantenerse en esas categorías. La mayoría cumple con este criterio. Por ejemplo, en lo que va de enero a agosto de este año, con excepción de ocho investigadores que la Comisión de Calificación Curricular consideró que no cumplían con los criterios de permanencia, todos los demás que tuvieron que recalificarse cumplieron con esos requisitos.

### **El IMSS, además de tener una revista de difusión, tiene una revista científica que alcanzó el más alto factor de impacto en América latina; me refiero a Archives of Medical Research (AMR).**

Nos enorgullecemos por el logro alcanzado. Es un trabajo de esos en los que los resultados no se ven inmediatamente, sino que tardan en aparecer. Creo que quienes me precedieron trabajaron en el camino correcto y ello se refleja en el creciente factor de impacto de la revista, la cual se está convirtiendo en un foro atractivo. Recibimos un mayor número de buenos trabajos nacionales e internacionales, lo que permite a los editores seleccionar aquellos de mejor calidad que finalmente serán citados por otros colegas. En México sólo hay otras cuatro revistas relacionadas con el área de la salud citadas en el *Science Citation Index* (SCI), la base de datos que calcula el factor de impacto de los artículos entre los lectores. Aunque debe notarse que este cálculo lo hace una empresa comercial que decide a quiénes incluye en su base de datos. Nuestra revista, AMR, la publicamos totalmente en inglés y es la única de las cuatro publicaciones mexicanas en SCI con factor de impacto en crecimiento sostenido durante cada uno de los últimos cinco años.

Ahora alcanzamos 1.38 de factor de impacto, lo que nos coloca en la mitad de la tabla de las 5 000 revistas que incluye la base de

datos. En el contexto latinoamericano la única que se acerca es *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, que registra 0.8 como factor de impacto. Actualmente AMR rechaza cerca del 70% de los trabajos que evalúa.

### **¿Qué nos puede decir sobre la Revista Médica del IMSS?**

Se trata de una revista de divulgación. Sin embargo, este año logró ingresar en el Index Medicus. Esto no es cualquier cosa ya que en todo el país hay solamente doce revistas. En los últimos tres años sólo lograron entrar tres revistas mexicanas: *Cirugía y Cirujano*, órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía; *Annals of Hepatology*, órgano oficial de la Asociación Mexicana de Hepatología Clínica y la Revista Médica del IMSS.

### **¿Cuáles son los avances en términos de colaboración internacional? Con América latina, por ejemplo.**

Esto no se ha dado en la magnitud que sería deseable. No hay una línea consolidada. Se trata de contactos esporádicos entre investigadores del IMSS con otros del extranjero, donde a veces se llega a producir una colaboración exitosa. Aunque dentro de la Coordinación de Investigación en Salud tenemos una Oficina de Cooperación Internacional para promover y facilitar la interacción con investigadores extranjeros, no obtuvimos aún el éxito deseado en términos de establecer colaboraciones más estructuradas, más organizadas y de más largo plazo.

En la actualidad hay más colaboración con Estados Unidos, Canadá y Europa occidental que con países de Latinoamérica, los que podrían ser mejores socios de investigación por ser nuestro desarrollo menos asimétrico que el correspondiente a los países desarrollados. Pero en definitiva hay gran interés y voluntad para establecer colaboraciones con instituciones de países latinoamericanos.

### **¿Y la colaboración con otras instituciones mexicanas?**

Con las instituciones mexicanas sí mantenemos una gran colaboración. La historia de colaboración es muy grande tanto con otras instituciones del sector salud como con otras de educación superior.

Muchas personas del Instituto se forman y obtienen su grado en estas instituciones. Abundan los ejemplos exitosos de colaboración, sobre todo con la Secretaría de Salud y la UNAM.

### **¿Cuál es su mensaje para los lectores de Salud(i)Ciencia?**

Tengo la impresión de que el Instituto es un campo extraordinario para hacer investigación clínica, aunque está subutilizado. No menosprecio ni minimizo la investigación básica ni la epidemiológica o la más social, pero creo que la verdadera fortaleza del IMSS está en el área clínica. Me refiero a que tenemos en el país 25 hospitales de alta especialidad, más de 200 hospitales generales y más de 1 000 unidades de medicina familiar que dan servicio a cerca de 50 millones de derechohabientes. Se trata de una institución relativamente homogénea donde es similar el estilo de practicar la medicina, la administración y los demás temas relacionados con la salud.

El gran número de pacientes que atiende permite reclutarlos para estudios de investigación en tiempos sorprendentemente rápidos que impresionan a gente de otros países acostumbrada a un proceso lento y farragoso.

Contamos también con la ventaja de disponer de altas tasas de aceptación de los pacientes; los índices contrastan con los de algunos países europeos, EE.UU. y Canadá, donde puede ser inferior al 30%, mientras en el IMSS en ocasiones supera el 90%.

Creo que esto representa una gran fortaleza para muchos estudios clínicos que no necesariamente tienen que seguir los intereses de la industria farmacéutica. Si bien estoy convencido de que la mayor parte de este tipo de estudios deben ser patrocinados por la industria farmacéutica, existe también un gran espacio insuficientemente explotado para hacer estudios de interés para los propios investigadores o para la institución.

## La utilización de los métodos anticonceptivos en la población adolescente depende de la información recibida

### *The use of contraceptive methods among the adolescent population depends on the information received*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

**«Las pacientes que reciben información dada por médicos tocoginecólogos utilizan correctamente los métodos anticonceptivos, no así aquellas que la recibieron en el colegio, a través de amigas o familiares.»**



Entrevista exclusiva a  
**María S. Pérez**  
Médica tocoginecóloga, Buenos Aires, Argentina

#### **¿Cuál fue el estudio llevado a cabo?**

Nuestras historias clínicas son ricas en información tanto en lo referente a orientación familiar y social, como a prácticas sexuales y métodos anticonceptivos y su uso adecuado o inadecuado, y sobre la información que recibieron sobre esto y sobre enfermedades de transmisión sexual (ETS). Realizamos una revisión de 296 historias clínicas de adolescentes entre 13 y 19 años, nulíparas, con inicio de relaciones sexuales, y que acudieron a nuestro consultorio de Ginecología Infante Juvenil del Hospital Durand en el período comprendido entre enero de 2002, y diciembre de 2003.

Las pacientes estudiadas fueron derivadas de otros consultorios como Adolescencia, Ginecología, Área Programática, o bien por demanda espontánea.

#### **¿Los resultados obtenidos son reflejo de lo que acontece a nivel mundial?**

Los resultados obtenidos coinciden, lamentablemente, con la literatura médica mundial; esto puede deberse a las características innatas del adolescente, impulsividad, rebeldía, etc.

El promedio de inicio de relaciones sexuales fue de 15.3 años y, a pesar de la información recibida a través de técnicas usadas para educación sexual, el 78% de nuestras pacientes utilizó métodos anticonceptivos en forma inadecuada. La mayoría de las adolescentes conocía el condón como método anticonceptivo y método de protección contra ETS, sin embargo, las pacientes con mayor riesgo para el contagio de ETS no utilizaban la protección adecuada para evitarlas.

#### **¿Cuál es el impacto de un programa de planificación familiar en la población adolescente?**

El impacto de un programa de planificación familiar en la población adolescente es muy positivo en un grupo reducido de dicha población. Las pacientes que reciben información dada por médicos tocoginecólogos utilizan correctamente los métodos anticonceptivos, no así aquellas que recibieron información en el colegio, a través de amigas o familiares.

Nuestro grupo de trabajo asesora a esta población adolescente, tratando de realzar su autoestima y de crear conciencia de autocuidado. En mi opinión, esta labor no es fácil, pero sumamente satisfactoria cuando a través del tiempo vemos cómo estas adolescentes de hoy utilizan las herramientas que les damos frente a distintas situaciones.



La mujer argentina aún se rige por códigos de esta sociedad todavía machista en materia de relaciones sexuales donde el hombre maneja la situación; el uso del preservativo es habitual, alegando distintos motivos como "no me excito, no siento nada", o bien lo usan, pero en forma inadecuada, utilizándolo sólo en el momento de eyacular. En nuestro consultorio instruimos a la paciente en cuanto a que el preservativo "debe estar colocado siempre desde el inicio de la relación sexual", de otra manera se estaría predisponiendo no sólo a

un embarazo sino también a contagio de ETS.

Por otro lado, todavía hoy existen prejuicios respecto de los métodos anticonceptivos, lo que es aprovechado por un sector religioso que permanentemente pone trabas morales para el impulso de normas y leyes nacionales que respalden el accionar médico al respecto.

#### **¿Qué distingue a las adolescentes en cuanto a la toma de decisiones sobre los métodos anticonceptivos?**

Las características que distinguen a las adolescentes del resto de las mujeres acerca de la decisión de emplear algún método anticonceptivo son del tipo psicológico, como por ejemplo el "pensamiento mágico" de esta etapa de la vida, el cual gobierna sobre la toma de decisiones; el "a mí no me va a pasar", "seguramente yo no puedo tener hijos", son algunos ejemplos, sumados a un adolescente varón que se caracteriza por manejar la situación por su experiencia anterior, el "no pasa nada".

Por otro lado existen en nuestra población argentina "mitos y creencias" sobre los anticonceptivos orales, como sus efectos adversos y la creencia de que son cancerígenos, razón por la cual muchas de ellas abandonan la toma.

#### **¿Cuál es el grado de información que las adolescentes tenían sobre anticoncepción?**

El 63.5% de las adolescentes tenían mayor nivel de instrucción con colegio secundario finalizado. El 83.3% había recibido información sobre métodos anticonceptivos, coincidiendo con el mayor nivel de instrucción, a través de distintos organismos, como charlas en las escuelas dadas por profesoras, por transmisión oral de generación en generación, amigas, medios de comunicación, médicos de adolescencia, médicos de otras especialidades, charlas dadas en la sala de espera del consultorio de adolescencia.



**¿Qué papel ejercen las instituciones en la información que se da a las jóvenes?**

En nuestro país la información sobre anticoncepción brindada en instituciones como la escuela, no es fidedigna; los maestros no están bien informados sobre el tema y transmiten su propia experiencia, aun con métodos naturales en desuso por los ginecólogos desde hace tiempo. Las adolescentes toman la información sin concentrarse y, como despiertan al saber sexual, quieren experimentar, haciendo propias las experiencias ajenas. Y en este país, donde la violencia prepondera y la "adrenalina" aflora permanentemente, donde la pobreza es un factor imperante para no planificar una primera vez –motivo por el cual muchos de nuestros adolescentes inician sus relaciones sexuales en una plaza, un boliche bailable o en la calle–, sin aportar interés por el otro ni cuidado personal, y de esta manera la adolescente no se siente ni respetada ni cuidada. Por otro lado, en muchos colegios religiosos (católicos) esa información está vedada.



do de *cuidado*, no se explica habitualmente en forma completa. Se cree que la única enfermedad de transmisión sexual que existe en nuestros días es el VIH-sida, de la cual aún no todos conocen las vías de contagio, olvidándonos de la hepatitis B y su mayor porcentaje de frecuencia en contagio respecto del VIH-sida.

No se habla sobre sífilis, gonorrea, clamidiasis, entre otras, y por lo tanto no se crea conciencia de enfermedad.

En mi opinión, la problemática sobre salud sexual y reproductiva en nuestro país es más profunda de lo que parece. En los tiempos en que vivimos, a la pobreza y la ignorancia se agrega la apatía generalizada de una sociedad golpeada y agredida. Nuestros adolescentes están inmersos en esta realidad y la padecen.

Creo que es ardua la labor y fuerte el compromiso que nuestro grupo de trabajo ejerce para salvar a estos jóvenes de tanta agresión social y psicológica.

Es nuestro deber, como ginecólogos con orientación infanto-juvenil, acompañar este crecimiento en forma personalizada y asesorar sobre métodos anticonceptivos y enfermedades de transmisión sexual creando, como dije anteriormente, conciencia de autocuidado, respeto a su persona y a su pareja para que así, con dignidad, los adolescentes forjen las bases de futuro sobre cimientos fuertes.

**¿Los adolescentes tienen tanta información acerca de la prevención de un embarazo no deseado como sobre el contagio de ETS?**

Parecería que el "cuco" de las relaciones sexuales es el embarazo no deseado; el miedo a la concepción y a "arruinarse la vida"; pero el verdadero sentido de la anticoncepción como méto-



Biblioteca Biomédica SIIC

**Nuevas colecciones del 2006**

**Enero**

Annals of Clinical and Laboratory Science  
Journal of the Formosan Medical Association

**Febrero**

Anticancer Research  
Cancer Genomics & Proteomics  
Cardiovascular Research  
In Vivo  
Journal of Biomedicine and Biotechnology

**Marzo**

Acta Cytologica  
Cellular Oncology  
Clinical Hemorheology and Microcirculation

**Abril**

Acc Cardiosource Review Journal  
Clinical and Vaccine Immunology  
High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention  
Journal of Cell Biology  
Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Medicine  
Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

**Mayo**

Acta Oto-Laryngologica  
Clinical Autonomic Research  
Immunology Letters  
International Journal of Artificial Organs  
Journal of Experimental Medicine



Journal of General Physiology  
Journal of Sports Medicine and Physical Fitness  
Mediators of Inflammation  
Pathology Research and Practice

**Junio**

Autoimmunity  
Cleft Palate-Craniofacial Journal  
Critical Reviews in Toxicology  
Ecotoxicology and Environmental Safety  
Environmental Toxicology and Chemistry  
European Journal of Ophthalmology  
Glia  
Inhalation Toxicology  
Journal of Medical Physics  
Journal of Nephrology  
Journal of Vascular Access  
Leprosy Review

Neoplasma  
Platelets  
Sar and Qsar in Environmental Research  
Substance Use & Misuse  
Toxicology Letters  
Toxin Reviews  
Visual Neuroscience

**Julio**

Sarcoma

**Agosto**

Annals of Thoracic Medicine  
Food Additives and Contaminants  
Gut  
Journal of Dermatological Science  
Scandinavian Journal of Work, Environment & Health  
Scanning

**Octubre**

Tobacco Control

**Noviembre**

American Scientist  
Journal of Knee Surgery  
Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus  
Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging  
Othopedics  
Pediatric Annals  
Psychiatric Annals

**Diciembre**

International Journal of Diabetes in Developing Countries  
Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases

Nuevas publicaciones periódicas estratégicas ingresadas a BB SIIC durante 2006.


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 15 de julio de 2007, 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.

### Revisión de fluoroquinolonas en las infecciones del tracto respiratorio



Heather J. Smith, Columnista Experta de SIIC  
 Institución: Faculty of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Canadá

Las nuevas fluoroquinolonas (clinafloxacin, garenoxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, sitafloxacin, sparfloxacin y trovafloxacin) tienen excelente actividad contra aerobios gramnegativos y mejor actividad contra organismos grampositivos como *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Clinafloxacin, garenoxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, moxifloxacin, sitafloxacin, sparfloxacin y trovafloxacin tienen mejor actividad contra anaerobios como *Bacteroides fragilis*. Generalmente, la garenoxacin muestra la mayor actividad contra patógenos atípicos como *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. Las nuevas fluoroquinolonas son agentes terapéuticos cada vez más importantes en el tratamiento de infecciones extrahospitalarias del tracto respiratorio ya que tienen amplio espectro, incluyendo *S. pneumoniae* resistente a penicilina y a macrólidos, parámetros farmacocinéticos superiores y buena eficacia clínica. Al aumentar el uso de las fluoroquinolonas se informó la aparición de resistencia. Los mecanismos de resistencia comprenden las mutaciones cromosómicas espontáneas en las enzimas blanco, menor acumulación de la droga en la célula bacteriana y eflujo. Es necesario usar las nuevas fluoroquinolonas a conciencia para limitar la aparición de resistencia y preservar esta clase de antibacterianos.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/152/239.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/152/239.htm)  
 Extensión aproximada: 10 páginas

### Avances en el tratamiento del síndrome de Tourette



Kirsten R. Müller-Vahl, Columnista Experta de SIIC  
 Institución: Medical School Hannover, Hannover, Alemania

Los tics son el sello distintivo del síndrome de Tourette (ST). Los antagonistas dopaminérgicos constituyen el tratamiento de elección aunque los neurolépticos frecuentemente presentan efectos colaterales poco satisfactorios. Por tanto, existe un creciente interés en obtener nuevos enfoques terapéuticos. Algunos informes anecdóticos han sugerido que *Cannabis sativa* podría disminuir los tics. Dos estudios controlados en un número pequeño de pacientes demostraron que el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) —el ingrediente más psicoactivo del cannabis— fue efectivo para controlar los tics sin inducir efectos adversos serios. Además, no se observaron alteraciones del desempeño neuropsicológico. Por lo tanto, el THC debiera incorporarse al listado de fármacos útiles para el tratamiento de los tics. Nosotros recomendamos la utilización de esta molécula en los pacientes con ST que no respondieron al tratamiento con las drogas de referencia o presentaron efectos adversos significativos. Hasta el momento, no queda claro si la planta de cannabis, los agonistas naturales o sintéticos de los receptores cannabinoides o los agentes que interfieren con la inactivación de los endocannabinoides poseen el mejor perfil de efectos adversos en el tratamiento de los tics. Los datos disponibles sugieren que el sistema del receptor cannabinoide central endógeno CB1 podría regular la actividad motora de los ganglios de la base. Por lo tanto, se puede especular que este sistema de receptores podría estar relacionado con la fisiopatología del ST.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/152/240.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/152/240.htm)  
 Extensión aproximada: 11 páginas

### Perspectivas terapéuticas para el tratamiento de la hepatitis C crónica



Richard Aspinall, Columnista Experto de SIIC  
 Institución: Division of Gastroenterology/Hepatology, Scripps Clinic, La Jolla, EE.UU.

Los ensayos clínicos recientes mostraron que el tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina puede lograr una respuesta viral sostenida en la mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica que calificaron para dicha terapia. Sin embargo, debido a que muchos pacientes no pueden ser tratados (o escogen no serlo en virtud de los efectos colaterales), se hace muy necesario mejorar la eficacia y disminuir los efectos adversos de los fármacos empleados. Los nuevos fármacos recién diseñados ofrecen la ventaja de ser más selectivos y existen varias moléculas prometedoras en fases avanzadas de investigación. En este artículo se revisarán los descubrimientos más recientes que hacen al tratamiento inmunomodulador para la hepatitis C crónica, incluidas las interleuquinas, timosina, interferón gamma, moléculas semejantes al interferón, inhibidores de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa, antagonistas del factor de necrosis tumoral, análogos de la ribavirina, inhibidores de la caspasa y las vacunas terapéuticas. Si bien algunos de estos compuestos no probaron ser eficaces, muchos se encuentran en las fases preliminares de investigación y se los considera agentes terapéuticos potencialmente efectivos.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/152/241.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/152/241.htm)  
 Extensión aproximada: 12 páginas



### Farmacologia e possíveis indicações clínicas da vasopressina. Uma revisão sobre uma antiga e atual droga



Paulo R. Barbosa Evora, Columnista Experto de SIIC  
 Institución: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil

A vasopressina, ou hormônio anti-diurético, é um hormônio peptídico que é sintetizado nos núcleos supraórticos e paraventriculares do hipotálamo e transportado para a hipófise posterior, onde é armazenado. É liberado na circulação por estímulo da osmolalidade aumentada do protoplasma ou como uma resposta baroreflexa a diminuições do volume ou pressões sanguíneas. 1) A liberação de vasopressina é aumentada também por náusea, dor, e outros estímulos. Apesar de ser uma antiga droga a vasopressina tem sido de modo crescente na literatura médica, principalmente relacionando os seus possíveis efeitos terapêuticos na ressuscitação cardiopulmonar e choque circulatório vasoplégico. Esse fato motivou a presente revisão subdividida em itens: 1) Aspectos gerais; 2) Efeitos na circulação coronariana; 3) Efeitos na circulação pulmonar; 4) Efeitos na parada cardíaca; 5) Efeitos na circulação cerebral e morte encefálica; 6) Utilização terapêutica no choque circulatório e; 7) Utilização terapêutica em cirurgia cardíaca. A vasopressina é um agente pressórico (*vasopresor*) não adrenérgico com significante efeito vasoconstritor, o qual pode ser utilizado, clinicamente, em situações de choque vasoplégico e ressuscitação cardiorespiratória irreversível pelas manobras clássicas. Apesar de todas as evidências favoráveis mencionadas, a ausência de dados relacionados a possíveis efeitos colaterais, limita o seu uso em humanos.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/152/242.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/152/242.htm)  
 Extensión aproximada: 7 páginas

## ¿Afectan las estatinas el riesgo cardiovascular en los pacientes en hemodiálisis crónica?

Luigi Vernaglione, Columnista Experto de SIIC

Institución: "M. Giannuzzi" Hospital of Manduria, Taranto, Italia

Los pacientes en hemodiálisis (HD) crónica se caracterizan por presentar importante morbilidad cardiovascular (CV). En ese contexto clínico, los factores de riesgo no tradicionales se suman a aquellos conocidos para condicionar la progresión aterosclerótica del sistema CV. Los desequilibrios en la función endotelial y la inflamación representan los principales factores de riesgo no tradicionales y están presentes en aproximadamente el 50% de los pacientes en HD en todo el mundo. En verdad, las técnicas de HD con mayor biocompatibilidad y las estatinas parecen ser los tratamientos más efectivos para limitar la inflamación y la lesión endotelial en tales pacientes. Respecto de las estatinas, además de sus conocidas propiedades para reducir los lípidos, la mayor parte de la información acerca de su efecto beneficioso sobre los factores de riesgo no tradicionales proviene de estudios *in vitro* o ensayos clínicos pequeños. Hasta el momento se realizaron sólo unos pocos estudios aleatorizados, controlados y con suficiente poder estadístico, los cuales mostraron resultados contradictorios. La impresión general es que las estatinas son seguras y efectivas para reducir la progresión de la aterosclerosis en los enfermos en HD. Actualmente se aguardan pruebas científicas sólidas que permitan confirmar esa opinión.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/152/243.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/152/243.htm)  
Extensión aproximada: 13 páginas

## Acerca del empleo de hierro intravenoso para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas en la enfermedad renal terminal



Marc W. Halterman, Columnista Experto de SIIC

Institución: University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, EE.UU.

El síndrome de piernas inquietas (SPI) se vincula con alteraciones en el equilibrio del hierro y, con frecuencia, es presentado por pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis crónica. Debido a la existencia de una relación entre el hierro y el SPI nos propusimos determinar si la administración del complejo hierro dextrán por vía intravenosa (IV) mejoraría los síntomas de dicho síndrome en esa población de enfermos. **Materiales, métodos y resultados:** Un grupo de pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT), en tratamiento con hemodiálisis y con diagnóstico de SPI, fue incluido en un ensayo a doble ciego, controlado con placebo, que comparó la administración de 1 000 mg de hierro dextrán con la de solución salina, ambos por vía IV. Los datos demográficos de los pacientes, los exámenes de sangre (que incluyeron los niveles de hierro sérico, ferritina y capacidad total de fijación del hierro), el perfil de efectos adversos y la puntuación de gravedad del SPI se evaluaron durante el seguimiento, 1, 2 y 4 semanas después de la infusión. Al inicio del estudio, las puntuaciones del SPI, en conjunto, indicaron gravedad algo mayor en los 14 pacientes del grupo placebo, en comparación con los 11 sujetos asignados al azar para recibir hierro dextrán. Se observó mejoría significativa en la puntuación de gravedad del SPI en el grupo de personas tratadas con hierro dextrán una semana después de la infusión, que fue máxima a las 2 semanas y no alcanzó significación en la cuarta semana. El hecho se correlacionó con un incremento de los niveles de ferritina y de la saturación de hierro en los individuos tratados con hierro dextrán. No se observaron diferencias en los eventos adversos entre ambos grupos. **Conclusiones:** El hierro dextrán, en altas dosis, atenuó significativamente los síntomas del SPI en pacientes con IRT, pero los efectos beneficiosos fueron transitorios.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/152/244.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/152/244.htm)  
Extensión aproximada: 12 páginas



## Utilidad del potencial evocado auditivo de estado estable en lactantes con hipoacusia



DeWet Swanepoel, Columnista Experto de SIIC

Institución: Department of Communication Pathology, University of Pretoria, Pretoria, Sudáfrica

La técnica de los potenciales evocados auditivos (PEA) permite la realización de la audiometría objetiva en los recién nacidos y los lactantes. El instrumento clínico de más reciente aplicación, el potencial evocado auditivo de estado estable (PEAee), está adquiriendo valor como complemento importante del conjunto de pruebas para determinar objetivamente la configuración, el grado y el tipo de hipoacusia, junto con el potencial evocado auditivo del tronco cerebral (PEATC). Este trabajo proporciona un resumen de la aplicación actual de esta técnica como audiometría objetiva para los lactantes, seguido de un informe breve sobre los datos comparados de los umbrales medidos con PEAee, PEATC y audiometría conductual, en lactantes pequeños con alteración de la audición. Se presentan 6 casos, correspondientes a lactantes menores de 6 meses de edad, en quienes se cotejaron 33 umbrales calculados sobre la base de los PEAee con los conductuales y con aquellos de los PEATC obtenidos mediante estimulación con tonos *burst* de 0.5 kHz y clic. La diferencia entre los umbrales basados en los PEAee y los obtenidos en la prueba conductual fue de  $4 \pm 8$  dB,  $4 \pm 10$  dB,  $0 \pm 8$  dB y  $-4 \pm 5$  dB, en 0.5, 1, 2 y 4 kHz, respectivamente. Se constató elevada correlación entre todos los umbrales de los PEAee y los conductuales ( $r = 0.91$ ). La respuesta umbral de los PEAee y los PEATC se aproximó de modo similar a los umbrales conductuales, pero no fue posible obtener umbral alguno en los PEATC cuando la hipoacusia era profunda. La determinación de los umbrales de audición según los PEAee en los lactantes pequeños anticipa de forma precisa la respuesta a la prueba conductual en casos de hipoacusia moderada o grave.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/152/245.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/152/245.htm)  
Extensión aproximada: 12 páginas

## Actualización del manejo de la candidiasis invasiva



Stijn Ivan Maria Blot, Columnista Experto de SIIC

Institución: Ghent University Hospital, Gante, Bélgica

Las especies de *Candida* son patógenos predominantes en pacientes críticamente enfermos. En las unidades de cuidados intensivos (UCI), la candidiasis invasiva se asocia con un pronóstico nefasto, pero un tratamiento adecuado puede limitar la mortalidad; sin embargo, esto se complica por las dificultades diagnósticas, ya que el cuadro clínico de la enfermedad invasiva no es específico y los hemocultivos tienen baja sensibilidad. Además, con frecuencia es difícil diferenciar la colonización de la enfermedad invasiva, y muchos pacientes críticamente enfermos están ampliamente colonizados por especies de *Candida*, en especial cuando reciben antibióticos de amplio espectro. El desarrollo de nuevos y prometedores agentes antifúngicos con perfiles de seguridad favorables, como los azoles y las equinocandinas, han abierto las puertas hacia la prevención y la optimización del tratamiento de la infección establecida. Gracias a estos nuevos agentes se han llevado adelante diversas estrategias terapéuticas para el manejo de la candidiasis invasiva: profilaxis, tratamiento preventivo, terapia antifúngica empírica y definitiva. Cada una de estas estrategias está dirigida a una población específica, definida por determinadas condiciones subyacentes, por factores de riesgo individuales o por ambos. El principal objetivo es lograr el equilibrio entre la prevención óptima y la administración oportuna del tratamiento, por una parte y, por la otra, minimizar la presión de selección a fin de evitar un cambio hacia especies de *Candida* menos susceptibles.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/152/246.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/152/246.htm)  
Extensión aproximada: 12 páginas

## Tratamiento combinado con drogas dopaminérgicas y somatostatinérgicas en pacientes con acromegalia



**Renato Cozzi**, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Ospedale Niguarda,  
Milán, Italia

La neurocirugía aún es considerada la primera opción terapéutica para los pacientes con acromegalia. No obstante, tanto la habilidad del neurocirujano como el grado de hipersecreción de hormona de crecimiento (GH) y el tamaño del tumor son los principales factores limitantes de los resultados de la cirugía. En general, los efectos de la radioterapia son escasos y diferidos y se encuentran condicionados por la presencia de hipopituitarismo y aumento de la mortalidad por causa cerebrovascular. Luego del desarrollo de los análogos de la somatostatina (AS) efectivos y adecuadamente tolerados, el papel del tratamiento médico aumentó en forma progresiva. No obstante, aun con la administración de dosis elevadas de AS de depósito durante un período prolongado, del 30% al 40% de los pacientes no logran la normalización de los niveles de GH/factor de crecimiento tipo I similar a la insulina (IGF-I). Recientemente se publicaron datos convincentes acerca de la asociación entre los agonistas dopaminérgicos potentes de acción prolongada, como la cabergolina, y los AS de depósito. El agregado de cabergolina resultó exitoso para la obtención de niveles de IGF-I adecuados para la edad en alrededor de la mitad de los pacientes parcialmente sensibles a los AS. El papel de la secreción simultánea de prolactina aún es objeto de debate. La tolerabilidad fue adecuada. En conclusión, nosotros sugerimos que la administración combinada de cabergolina y AS de depósito a los pacientes acromegálicos parcialmente sensibles a los AS constituye una opción de segunda línea dentro del algoritmo del tratamiento médico de la acromegalia.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/152/247.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/152/247.htm)  
Extensión aproximada: 7 páginas

## Moxonidina, síndrome metabólico y el estudio MARRIAGE: revisión e informe sobre los avances



**Brian L. Rayner**, Columnista Experto de SIIC  
Institución: University of Cape Town,  
Ciudad del Cabo, Sudáfrica

Se analizaron las controversias recientes acerca de la validez y relevancia del síndrome metabólico como indicador de riesgo cardiovascular, con especial referencia a la interacción entre hipertensión, diabetes de reciente comienzo (DRC) y obesidad y el posible papel de la activación del sistema nervioso simpático como un factor subyacente. El riesgo cardiovascular a largo plazo en las personas obesas con hipertensión más diabetes es más alto que en aquellas que tienen sólo una de estas enfermedades. La selección de la terapia antihipertensiva debe tener en cuenta el diferente potencial de las drogas antihipertensivas para alterar la regulación de la insulina y la glucosa y provocar DRC y, por ende, deben priorizarse aquellas drogas con menos probabilidad de precipitar DRC. Estas consideraciones tienen importancia creciente en la práctica clínica en muchas partes de Sudamérica, donde la edad de la población y la urbanización conllevan un incremento en la prevalencia de obesidad, hipertensión arterial y diabetes. Las pruebas actuales sugieren que los agentes cuyo blanco es el sistema renina-angiotensina pueden reducir el riesgo de DRC; mientras que los diuréticos y especialmente los betabloqueantes pueden aumentar este riesgo. La moxonidina, un agonista de acción central del receptor de imidazolina, es otro antihipertensivo que parece tener efectos potencialmente ventajosos sobre la sensibilidad a la insulina. La experiencia clínica reciente con moxonidina comprende una serie de ensayos clínicos en pacientes obesos con hipertensión y desregulación de la insulina y la glucosa, principalmente los estudios ALMAZ y MARRIAGE; así como observaciones en personas con enfermedad renal. Los resultados de estos ensayos se

consideraron en esta reseña y se utilizaron para elaborar una norma acerca de la elección de la terapia antihipertensiva en pacientes con elementos del síndrome metabólico.



**Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/152/248.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/152/248.htm)  
Extensión aproximada: 11 páginas

## Doença cardiovascular e transplante renal



**Luís Henrique Wolff Gowdak**, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Universidade de São Paulo,  
San Pablo, Brasil

Pacientes con insuficiéncia renal crônica constituem um dos grupos de mais alto risco para complicações cardiovasculares graves. Assim, a avaliação clínica cuidadosa de pacientes candidatos a transplante renal, com ênfase na (*en la*) detecção de doença arterial coronária (DAC), é (*es una*) etapa crucial para se assegurar evolução segura no período pós-transplante. Entre os desafios de otimização de estratégias para a redução do risco de complicações cardiovasculares nesta população, destacam-se: validação prospectiva de sistema de estratificação de risco (*riesgo*) clínica, o que levaria à identificação de pacientes que merecem estratificação adicional (não-invasiva ou invasiva); a escolha (*la elección*) de métodos com elevada sensibilidade/especificidade nesta população e em quais (*y en qué*) subgrupos devem ser empregados (*utilizados*); e, finalmente, melhores estratégias para prevenção e tratamento da doença cardiovascular e eventos associados. Neste trabalho, procuraremos discutir criticamente estes pontos através de revisão da literatura ou da experiência acumulada pelo nosso grupo. Somente olhando (*solamente observando*) criticamente para a doença cardiovascular em candidatos a transplante renal, é que poderemos identificar novos desafios e reduzir a incidência de eventos após o transplante renal, permitindo maior sobrevida aos transplantados renais.



**Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/152/249.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/152/249.htm)  
Extensión aproximada: 11 páginas

## La asociación entre la actividad física y las úlceras del pie diabético: informe actualizado

**Ryan T. Crews**, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Rosalind Franklin University of Medicine and Science,  
Chicago, EE.UU.

Las úlceras del pie son una de las complicaciones más graves y costosas asociadas con la diabetes mellitus. Las úlceras suelen aparecer en respuesta a la presión y estrés de rozamiento generados durante la marcha y la actividad con soporte de peso. Las investigaciones previas demostraron que los altos picos de presión se asocian con riesgo de ulceración, pero no ha podido identificarse un valor definitivo de presión crítica que conduzca a ulceración. Los estudios recientes utilizaron tecnología para evaluar la actividad con el objetivo de obtener una visión más integral del estrés total aplicado a los pies. Contrariamente a lo que podría pensarse, las personas con mayor nivel de actividad tienen menor probabilidad de presentar úlceras. Aunque los individuos que padecen úlceras presentan menores niveles promedio de actividad, tienen mayores tasas de variabilidad diarias. Se ha propuesto una "vía inactiva para la ulceración" en que la inactividad conduce a que la piel del pie se torne menos tolerante al estrés y en consecuencia más predispuesta a la ulceración durante breves incrementos de actividad. La "vía inactiva para la ulceración" sugiere que los médicos podrían reducir el riesgo de ulceración de los pacientes al ayudarlos a incrementar su actividad en forma gradual. Dicho incremento debe realizarse a una velocidad que induzca una adaptación del tejido de índole protectora pero que a su vez no sea de tal magnitud como para lesionar el tejido y producir una úlcera. Los instrumentos para monitorizar y regular la actividad, así como los registros diarios, pueden ser útiles para prescribir y controlar la realización de niveles adecuados de actividad.



**Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/152/250.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/152/250.htm)  
Extensión aproximada: 6 páginas



Estudios descriptos por sus mismos autores editados en revistas biomédicas clasificadas por SIIC Data Bases.

Las páginas de siicsalud de la sección Crónicas de autores 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, citas en Medline y SIIC Data Bases, palabras clave, etc.

## Parasitoses intestinais na infância

José Arthur Ramos Alves

Centro Universitário Lusíada (Unilus), Santos, Brasil.



Ramos Alves describe su artículo editado en *Pediatría Moderna* 41(1):7-15, Ene 2005. La colección en papel de *Pediatría Moderna* ingresó en la *Biblioteca Biomédica SIIC* en 2004. Indizada en *SIIC Data Bases*.



[www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas.htm](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm)  
[www.siicsalud.com/lmr/ppselehtm.php](http://www.siicsalud.com/lmr/ppselehtm.php)

Santos, Brasil (especial para SIIC):

Realizamos esta revisión bibliográfica con el objetivo de actualizar los conocimientos sobre las parasitoses intestinais, en especial su impacto sobre el crecimiento y desenvolvimiento infantil.

Ainda (aunque) que se verifique queda em sua prevalência no Brasil, elas seguem sendo importante problema de Saúde Pública, principalmente entre os mais pobres. Levantamentos (relevamientos) realizados na primeira metade do século passado apontavam para prevalências de 50% a 100% em diferentes regiões do Estado de São Paulo. Um primeiro inquérito (encuesta) domiciliar realizado na cidade de São Paulo em 1973/74 mostrou dois terços de crianças acometidas; novo inquérito realizado com a mesma metodologia em 1995/96 revelou 11% das crianças da amostra com algum tipo de parasita, sendo mais freqüentes a *Giardia* (5.5%) e o *Ascaris* (4.4%). Entre os motivos para esta expressiva queda, destaca-se a melhoria das condições ambientais e socioeconômicas, educacionais e de assistência à saúde da população. Ainda que, mantida (mantenida) esta rota de desenvolvimiento, podemos prever o desaparecimento destas doenças como preocupação sanitária, a interação entre ambiente, parasita e hospedeiro é bastante complexa; aumento da população, migrações, mudanças comportamentais, instabilidade econômica e novos genótipos de parasitas podem determinar um maior impacto deste problema no século XXI.

O estudo apresenta 2 quadros sinóticos: das principais parasitoses intestinais e do seu tratamento. O primeiro descreve o ciclo evolutivo dos agentes, sua

patogenia e quadro clínico. O ciclo vital de todos eles exige a eliminação de ovos, larvas ou cistos pelas fezes, demonstrando o impacto que o saneamento tem nestas doenças; em sua grande maioria, provocam irritação ou inflamação a nível intestinal, com maior ou menor ação espoliadora sobre vários nutrientes; distúrbios gastro-intestinais, entre outros, estão universalmente presentes nos casos sintomáticos.

Quanto ao tratamento, as drogas polivalentes mebendazol e albendazol mantêm-se entre as mais indicadas, pela facilidade posológica e possibilidade de atuação sobre vários parasitas (*Ascaris*, *Ancylostoma*, *Enterobius*, e *Trichura*). Aumentando-se a dose, o mebendazole também é eficaz contra as teníases; neste caso, porém, o praziquantel é a droga de primeira escolha, bem como para o tratamento do *Shistosoma*. *Strongyloides* são tratados com tiabendazol ou cambendazol; já para giardíase ou amebíase, metronidazol ou tinidazol são boas opções.

A perda de nutrientes determinada pelos vários tipos de parasitas, associada à anorexia por eles causada, pode determinar deficiências nutricionais, particularmente em lactentes e pré-escolares, devido a sua maior susceptibilidade. Um sistema imunológico comprometido também aumenta ao risco de parasitoses, a exemplo do *Cryptosporidium*, que veio à tona com a epidemia de sida.

Ascariíase, esquistossomose, ancilostomíase, tricuriíase, amebíase e giardíase são os parasitas mais estudados quanto ao impacto nutricional; a maioria dos estudos aponta associação entre estes e déficits nutricionais. Ainda que vários organismos internacionais recomendem tratamento em massa com anti-helmínticos em áreas de alta prevalência de parasitoses e/ou desnutrição, a evidência de que o tratamento quimioterápico rotineiro (de rotina) de crianças contribua para o ganho (ganancia) ponderal é limitada. De maneira semelhante, estudos que procuram demonstrar a relação entre parasitoses e desempenho cognitivo também têm-se mostrado inconclusivos.

Programas de controle das parasitoses intestinais devem continuar atuantes (activos), incorporando tanto estratégias de curto (quimioterapia) como de longo prazo (melhoria das condições ambientais, de renda e educação), para assegurar a diminuição da incidência dessas doenças e de sua morbimortalidade.

## TC multidetector en la evaluación de candidatos a trasplante hepático de donante vivo

Ana Alonso Torres

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.



Alonso Torres describe su artículo editado en *Radiographics* 25(4):1017-1030, Jul 2005. La colección en papel de *Radiographics* ingresó en la *Biblioteca Biomédica SIIC* en 2004. Indizada en: Current Contents/Clinical Medicine, Institute for Scientific Information, Index Medicus y *SIIC Data Bases*.



[www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas.htm](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm)  
[www.siicsalud.com/lmr/ppselehtm.php](http://www.siicsalud.com/lmr/ppselehtm.php)

Madrid, España (especial para SIIC):

El trasplante hepático de donante vivo demostró ser una solución real al problema de la creciente escasez de injertos hepáticos provenientes de cadáveres. Sin embargo, esta práctica genera morbilidad en un donante sano, que asume el riesgo por un ser querido, por lo que su seguridad ha de ser una prioridad. El TC multidetector se convirtió en una útil herramienta en la evaluación pretrasplante, que se aplica en el proceso de selección del donante más adecuado y en la planificación quirúrgica de los definitivamente seleccionados.

Aunque existen múltiples tipos de injertos hepáticos, cada uno con sus peculiaridades, para este estudio consideramos posibles donantes tanto de lóbulo hepático derecho para receptores adultos y pediátricos como de segmento lateral izquierdo para receptores pediátricos. Estos dos tipos de injerto representan los polos de un amplio espectro e ilustran los diferentes

retos que plantea su realización. Empleamos un TC de dos filas de detectores con el que nos propusimos realizar una representación del sistema arterial, venoso portal y venoso hepático, identificar variantes vasculares relevantes, identificar el origen y curso de la arteria para el segmento IV, realizar medidas volumétricas del injerto e hígado remanente y, finalmente, detectar patología hepática difusa o focal inesperada. Para ello utilizamos las imágenes fuente en dos dimensiones, reconstrucciones multiplanares y reconstrucciones tridimensionales en "máxima intensidad de proyección" y "representación volumétrica".

El estudio vascular se ocupa de los tres principales sistemas hepáticos, dos de ellos hepatópetos, el sistema arterial y venoso portal y un tercero hepatófugo, el sistema venoso hepático. Con el mapa vascular pretendemos ofrecer al cirujano datos muy valiosos para la planificación de la extracción del injerto. Es imprescindible identificar aquellas variantes vasculares consideradas contraindicaciones relativas o absolutas al trasplante, aquellas que requieran reconstrucción vascular o creación de anastomosis múltiples o las que de manera general alteren el abordaje quirúrgico.

Se estima que las variantes arteriales se encuentran presentes en aproximadamente 42% de los casos. No obstante, prácticamente ninguna de estas variantes se considera por sí misma una contraindicación al trasplante. Algunas de ellas, como las arterias hepáticas derecha o izquierda reemplazantes con origen en la arteria mesentérica superior o la arteria gástrica izquierda, respectivamente, pueden facilitar la cirugía. Sin embargo, cuando son accesorias pueden requerir la realización de varias anastomosis.

Asimismo es crucial identificar el extremadamente variable origen de la arteria del segmento IV, fundamentalmente en la donación del lóbulo hepático derecho, ya que su preservación es imprescindible para asegurar una función hepática suficiente del donante inmediatamente tras la resección, así como para garantizar la regeneración del órgano.

Encontramos variantes venosas portales con menos frecuencia, en el 10% de los casos, y afectan fundamentalmente al lóbulo hepático derecho. Se describen cinco tipos en función del origen de la rama de los segmentos anteriores, cada uno con un abordaje diferente. El tipo A se refiere a un patrón de ramificación normal y el B a la trifurcación portal. Estos casos suelen resolverse con una única anastomosis término-terminal donante-receptor. El tipo C consiste en un origen extraparenquimatoso de la rama anterior derecha desde la porta izquierda. Si este origen se encuentra próximo a la rama posterior, también puede resolverse con una única anastomosis. En caso contrario puede optarse por realizar una doble anastomosis o interponer un injerto. Los tipos D y F consisten en un origen intraparenquimatoso de la rama anterior derecha desde la porta izquierda y la porta indivisa respectivamente. Ambos son considerados contraindicaciones absolutas para la donación del lóbulo hepático derecho, no así para la del segmento lateral izquierdo.

El sistema venoso hepático es extremadamente variable. El patrón más frecuente es la existencia de tres venas hepáticas principales. La derecha suele ser la de mayor calibre mientras que la media y la izquierda se unen en un tronco común que desemboca en la vena cava inferior. De manera general es imprescindible conservar el drenaje de las venas con un calibre mayor de 5 mm que atraviesen el plano de corte, para así no comprometer la función del injerto ni del hígado remanente. La vena hepática media es la clave para la donación del lóbulo hepático derecho ya que condiciona la

elección del plano de corte y las reconstrucciones necesarias. El plano de corte seleccionado es un plano relativamente avascular a aproximadamente un centímetro de la llamada línea de Cantlie, que sigue la vena hepática media desde la fosa vesicular a la vena cava inferior. En el caso de una vena hepática media de mayor calibre que la derecha o cuando las ramas que conforman la vena hepática media confluyen tardíamente, es más frecuente encontrar ramas de más de 5 mm que atraviesen el plano de corte, y que habrá que preservar mediante reconstrucciones vasculares. Lo mismo ocurre con las venas dorsales accesorias que drenan de forma independiente a la vena cava inferior y drenan áreas variables de los segmentos posteriores. El plano de corte en el caso de donación del segmento lateral izquierdo se realiza siguiendo el ligamento falciforme y deben de identificarse y posteriormente reconstruirse las ramas significativas que lo atraviesen. Por último, la volumetría nos permite estimar *a priori* y con una excelente precisión los volúmenes del injerto. Por un lado, contribuimos así a evitar las consecuencias de la implantación de un injerto demasiado grande, situación más frecuente en el caso de donación del segmento lateral izquierdo para un paciente pediátrico, o de uno demasiado pequeño, situación que puede darse en el caso de donación del lóbulo derecho para un receptor adulto. Por otro lado, podemos calcular el volumen del hígado remanente para asegurar la función hepática del donante en el posoperatorio inmediato y la regeneración, que culminará en aproximadamente 6-8 semanas.

El TC multidetector es por lo tanto una útil herramienta que contribuye a obtener un injerto adecuado para el receptor con la máxima seguridad para el donante, que en estos casos es un asunto prioritario y primordial. Para lograr unos resultados óptimos es imprescindible una estrecha colaboración entre cirujanos y radiólogos.

## La adrenalina junto a un segundo estudio endoscópico mejora la evolución de la hemorragia digestiva por úlcera péptica

Xavier Calvet Calvo

Unitat de Malalties Digestives, Hospital de Sabadell/UDIAT Institut Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.



Calvet Calvo describe su artículo editado en *Gastroenterology* 126(2):441-450, Feb 2004. La colección en papel de Gastroenterology ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en: Biological Abstracts, CABS, Chemical Abstracts, Current Contents, Excerpta Medica, Index Medicus, Nutrition Abstracts, Science Citation Index y SIIC Data Bases.



[www.siic.salud.com/ti/pp\\_distinguidas.htm](http://www.siic.salud.com/ti/pp_distinguidas.htm)  
[www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php](http://www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php)

Sabadell, España (especial para SIIC):

Un segundo tratamiento endoscópico después de la inyección de adrenalina en la hemorragia digestiva por úlcera péptica reduce el riesgo de resangrado, la necesidad de cirugía y la mortalidad en los pacientes que presentan un sangrado activo o un vaso visible.

La inyección de adrenalina es el método más utilizado debido a su eficacia, su seguridad y su bajo costo en los pacientes con signos de alto riesgo por hemorragia digestiva por úlcera péptica. Las guías terapéuticas elaboradas discrepan en la necesidad de añadir un segundo procedimiento hemostático, después de la adrenalina, aunque parece reducir el resangrado, la tasa de cirugía y la mortalidad.

Es por ello que el objetivo de nuestro estudio fue realizar una revisión sistemática de la literatura y posteriormente un metaanálisis para determinar con seguridad si añadir un segundo estudio endoscópico a la inyección de adrenalina mejoraba la eficacia hemostática, sin aumentar de forma significativa la morbilidad, la tasa de cirugía o la mortalidad.

Inicialmente, realizamos una exhaustiva búsqueda bibliográfica, seleccionando aquellos artículos de trabajos aleatorizados que comparasen la eficacia de la inyección de adrenalina sola versus adrenalina junto a un

segundo estudio endoscópico. La búsqueda bibliográfica fue realizada con las bases de datos de Medline y Embase. Asimismo, revisamos todos los resúmenes del congreso de la *American Gastroenterological Association* entre 1990 y 2002.

Los artículos incluidos tenían que cumplir una serie de criterios: debían publicar trabajos comparativos y aleatorizados; incluir pacientes con hemorragia digestiva alta por úlcera péptica con estigmas de sangrado según la clasificación de Forrest; tenían que incluir al menos dos ramas de tratamiento: una de pacientes tratados con inyección de adrenalina, y otra de pacientes tratados con inyección de adrenalina más otro método endoscópico; los trabajos tenían que incluir las características de los pacientes y sus criterios de inclusión y exclusión. Dieciséis artículos cumplieron los criterios de inclusión. Estos fueron revisados para realizar la extracción de datos; posteriormente fueron analizados con el programa Review Manager.

Los trabajos incluidos sumaban un total de 1 673 pacientes. Los resultados mostraron que si se añade un segundo estudio endoscópico a la inyección de adrenalina, la tasa de resangrado disminuye significativamente, de manera que pasa de 18.4% (si sólo se realizaba inyección de adrenalina) a 10.6% (al realizar una segunda endoscopia); *odds ratio* (OR) 0.53; IC 95%: 0.40-0.69. La tasa de cirugía por resangrado también desciende de 11.3% a 7.6%; alcanzando significación estadística (OR: 0.64; IC 95%: 0.46-0.90). La mortalidad cae de 5.1% a 2.6%, también de forma significativa. Los subanálisis mostraron que el riesgo de posterior resangrado disminuye siempre que se añada un segundo método endoscópico, independientemente de cuál se trate (esclerosis, bandas...). Por tanto, de nuestro trabajo se puede concluir que añadir un segundo método endoscópico a la inyección con adrenalina en los pacientes con hemorragia digestiva alta disminuye la tasa de resangrado, la necesidad de intervención quirúrgica y la mortalidad.

## Estrategias para optimizar la detección de leptospiras en orina mediante la técnica de PCR

Paula M. A. Lucchesi

Laboratorio de Inmunoquímica y Biotecnología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Tandil, Argentina.



Lucchesi describe su artículo editado en la *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 37(2):131-134, Mar 2004. La colección en papel de Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2002. Indizada en: Bibliografía Brasileira de Medicina, Biosis, Excerpta Medica, Helminthological Abstract, Index Medicus, Lilacs, Medline, Protozoological Abstracts, Review of Medical and Veterinary Mycology, Tropical Diseases Bulletin, Zoological Record, y **SIIC Data Bases**.



[www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas.htm](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm)  
[www.siicsalud.com/lmr/ppselehtm.php](http://www.siicsalud.com/lmr/ppselehtm.php)

Tandil, Argentina (especial para SIIC):

Dado el gran espectro de síntomas no específicos que puede presentar un paciente con leptospirosis, se requiere un diagnóstico diferencial con otras condiciones, como influenza, meningitis viral, fiebre hemorrágica, entre otras. Por lo tanto, se necesita la confirmación por análisis de laboratorio.

Un método muy útil para la detección de microorganismos en infecciones agudas es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ya que amplifica secuencias específicas de ADN más de un millón de veces. Varios grupos de trabajo diseñaron cebadores o *primers* para la detección de determinados serovares de *Leptospira*.

Para la detección específica de leptospiras patógenas, Gravekamp y col. diseñaron dos pares de *primers*. Con algunas modificaciones, utilizamos

esta metodología en un trabajo previo para analizar leptospiras aisladas de distintos orígenes en Argentina.

En las muestras clínicas existen distintos componentes que pueden inhibir la PCR. Para optimizar la detección de *Leptospira* en orina estudiamos en este trabajo distintas estrategias de procesamiento de las muestras y algunos cambios en los componentes de la PCR. Elegimos procedimientos que fueran rápidos y de bajo costo. Utilizamos muestras de orina humana a las que agregamos leptospiras para alcanzar distintas concentraciones (1 000, 10 000, 100 000 y 1 millón de bacterias por ml). Usamos una cepa de *Leptospira interrogans* serovar pomona cedida por la Dra. Gleyre Dorta de Mazzonelli (SENASA, Argentina). La amplificación se realizó con *primers* que sólo detectan leptospiras patógenas.

Al emplear orina ácida no se observó amplificación, por lo tanto recomendamos especialmente la neutralización de la muestra con PBS inmediatamente después de su recolección. Además, el paso de lavado después de recoger las leptospiras por centrifugación debe realizarse antes del congelamiento de las muestras, ya que de lo contrario es muy probable que se obtengan resultados negativos.

La sensibilidad aumentó con la eliminación de células epiteliales, leucocitos y cristales por centrifugación a 3 000 rpm a temperatura ambiente. También la utilización de seroalbúmina bovina al 0.1% en la mezcla de reacción minimizó la interferencia de otros compuestos inhibidores. Probamos además 2 volúmenes de muestra: 35 y 10  $\mu$ l en un volumen final de reacción de 50  $\mu$ l, y obtuvimos una banda más intensa al emplear el mayor volumen. El límite de detección fue de 104 leptospiras en 1 ml de orina. Las modificaciones que realizamos fueron útiles para mejorar la detección de *Leptospira* en orina por PCR.

## Efectos de dos pautas de tratamiento con hidrocortisona en la insuficiencia suprarrenal primaria

Nuria Alonso

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, España.



Alonso describe su artículo editado en *Journal of Endocrinological Investigation* 27(5):449-454, May 2004. La colección en papel de Journal of Endocrinological Investigation ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en: Current Contents, Index Medicus, Excerpta Medica, BIOSIS y **SIIC Data Bases**.



[www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas.htm](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm)  
[www.siicsalud.com/lmr/ppselehtm.php](http://www.siicsalud.com/lmr/ppselehtm.php)

Barcelona, España (especial para SIIC):

El objetivo de este trabajo fue evaluar en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria el efecto sobre los síntomas clínicos, la calidad de vida y los parámetros bioquímicos de dos pautas de tratamiento sustitutivo con hidrocortisona: la pauta clásica, en la que se administran 30 mg/día de hidrocortisona repartidos en 2 dosis (20 mg/0 mg/10 mg), y una pauta alternativa en la que se administran 20 mg/día de hidrocortisona repartidos en 3 dosis (10 mg/5 mg/5 mg).

Se estudiaron 12 pacientes (5 hombres, 7 mujeres) con insuficiencia suprarrenal primaria (11 por enfermedad de Addison, 1 por adrenalectomía bilateral) y 19 sujetos sanos como grupo control. Todos los pacientes fueron evaluados en dos ocasiones: bajo la pauta clásica de tratamiento sustitutivo (20/0/10 mg de hidrocortisona) y después de 3 meses de tratamiento con la pauta alternativa (10/5/5 mg de hidrocortisona). En cada ocasión se realizaron extracciones de sangre para determinar cortisol e ionograma en plasma a las 9 (1 hora después de la dosis matutinal) y a las 12.30 y a las 17.30 (antes de la dosis vespertina) sólo cortisol. Se determinó la cortisoluria de 24 horas recolectada en el día anterior. Asimismo, se administró un cuestionario

doméstico de 11 ítem para valorar los síntomas clínicos específicos de insuficiencia suprarrenal primaria, y el cuestionario general de calidad de vida *Nottingham Health Profile* (NHP), cuya versión en lengua española está validada en 1 220 adultos sanos. Los sujetos controles fueron evaluados, en una ocasión, para los mismos parámetros.

El cortisol plasmático a las 9 fue significativamente más elevado y, a las 17.30, significativamente más bajo en los pacientes en ambas pautas de tratamiento que en los controles. A las 12.30 las concentraciones plasmáticas de cortisol en los pacientes bajo la pauta de tratamiento alternativa no diferían significativamente de los controles, mientras que con la pauta clásica eran significativamente más elevadas. Asimismo, la cortisoluria de 24 horas bajo la pauta alternativa se hallaba dentro del rango de referencia, mientras que con la pauta clásica era significativamente más elevada. El cuestionario clínico doméstico no detectó diferencias en los síntomas clínicos específicos de insuficiencia suprarrenal, según la pauta de tratamiento ni respecto de los sujetos control. El cuestionario general de percepción de salud NHP puso de manifiesto que los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria tratados con la pauta alternativa mostraban peor puntuación general respecto de la población control, mientras que bajo ambas pautas de tratamiento sustitutivo mostraban peor puntuación en la dimensión de energía respecto de la población control.

En conclusión, los pacientes tratados con la pauta alternativa de hidrocortisona muestran un perfil bioquímico de cortisol más fisiológico que con la pauta clásica, aunque la percepción general de calidad de vida es algo peor. Dado que la pauta sustitutiva clásica puede dar lugar a sobreexposición crónica a glucocorticoides y asociarse con efectos secundarios a largo plazo, recomendamos iniciar el tratamiento con la pauta alternativa y aumentar la dosis solamente en aquellos casos en que se vea afectada la autopercepción de bienestar.

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.

## Mieloma múltiple no secretor. A propósito de un caso

Vanesa Bernal Monterde, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

### Introducción

El mieloma no secretor representa menos del 1% de todos los mielomas. Clínica, hematológica y bioquímicamente los hallazgos son similares a los encontrados en el mieloma secretor. Su peculiaridad reside en la ausencia de componente monoclonal tanto en suero como en orina.

El diagnóstico puede retrasarse dado que en forma inicial presenta un patrón clínico muy inespecífico, especialmente aquellos casos en que los estudios radiológicos no revelan lesiones líticas.

Se presenta un caso de mieloma múltiple no secretor de difícil diagnóstico.

### Caso clínico

Se trata de un varón de 72 años con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2, traumatismo tras caída accidental con aplastamiento vertebral a nivel de L1 y fractura de cóccix secundaria, discopatía degenerativa y distimia.

Ingresa en nuestro servicio procedente de consultas externas, para diagnóstico y tratamiento de lumbociatalgia bilateral progresiva de predominio izquierdo asociada a cervicobraquialgia derecha, de aproximadamente 8 meses de evolución y de características inflamatorias. No presenta clínica sistémica. En la exploración física presenta un buen estado general, destaca un soplo sistólico en foco aórtico a la auscultación cardíaca y, neurológicamente, abolición de reflejos osteotendinosos aquileos y patelares bilaterales e hipoestesia táctil en cara externa de pierna izquierda. No se observa déficit motor. En el tacto rectal: próstata de aspecto adenomatoso de grado II.

A su ingreso se le realiza una serie de pruebas complementarias básicas que incluyen perfil analítico general y radiografías. En el hemograma destaca una anemia normocítica leve (Hb = 11 mg/dl) con una velocidad de sedimentación globular (VSG) de 13 mm. En la bioquímica (incluido el perfil hepático y lipídico) no existen hallazgos patológicos, presenta niveles de urea y creatinina de 19 y 0.6 mg/dl, respectivamente, y calcemia de 9.52 mg/dl con niveles de fósforo de 4.46 mg/dl. El proteinograma muestra un descenso de proteínas (5.5 g/dl) a expensas de las gammaglobulinas (7.1%).

En la radiografía de tórax se observan signos de enfisema pulmonar y osteólisis en húmero derecho y ambas clavículas. En la radiografía simple de columna vertebral lumbar presenta osteoporosis difusa con acúñamientos vertebrales D9-D12 y patrón permeable L3-L5.

Se realiza una resonancia magnética nuclear (RMN) de columna dorsolumbar en la que se observan acúñamientos múltiples de origen osteopéxico y afección del cuerpo y pedículo derecho de D10. No se visualiza masa paravertebral ni afección intrarraquídea (figura 1a). En la gammagrafía ósea existen diversos focos de hipercaptación a nivel de hombro derecho, arco costal derecho y columna dorsolumbar no sugestivos de metástasis.

Ante la sospecha de osteoporosis grave difusa de origen secundario, se solicitan determinaciones hormonales para descartar su origen patológico; los resultados son normales (PTH: 33.8 pg/ml;



Figura 1a: RMN dorsolumbar del primer ingreso.



Figura 1b: Cinco meses después.

gammagrafía y SPECT de paratiroides normales, TSH: 1 220 mU/l; ACTH: 21 pg/ml; cortisol a las 8 horas: 16.2 nmol/l), por lo que el paciente es dado de alta con diagnóstico de osteoporosis idiopática.

Cinco meses más tarde el sujeto ingresa nuevamente por dolor óseo generalizado progresivo e incapacitante. A la exploración, el paciente presenta afección del estado general, intenso dolor a la movilización de tórax y extremidades, tanto superiores como inferiores, y acentuación de la cifosis dorsal. Neurológicamente existe disminución discreta de fuerza (4/5) en extremidad inferior izquierda e hipoestesia táctil en extremidad inferior derecha.

En el hemograma persiste la anemia normocítica (Hb: 11.3 mg/dl) y, además, se observa un notable aumento de la VSG (42 mm). En la bioquímica se sigue manteniendo una buena función renal con cifras de urea y creatinina de 20 y 0.6 mg/dl, respectivamente, pero se detecta un aumento de los niveles de beta 2 microglobulina (2.47 mg/l) y de calcio (11.8 mg/dl). La hipercalemia se considera yatrogénica dada su corrección tras suprimir la administración de calcio y vitamina D. También existe un descenso generalizado de las inmunoglobulinas séricas (IgG: 487; IgA: 36; IgM: 29; IgE: 9 mg/dl), en la inmunoelectroforesis de sangre y orina no se detectan picos monoclonales ni cadenas ligeras. La PTH continúa en valores normales.

Se repiten las pruebas complementarias de imágenes, en la RMN de tórax se aprecia fractura de segundo arco costal derecho y múltiples imágenes osteolíticas en la escápula; en la RMN dorsolumbar, múltiples acúñamientos vertebrales ya conocidos, y una masa de partes blandas a nivel D10 que invade el canal (figura 1b).

Con la sospecha de mieloma múltiple como patología de base, se realiza aspirado-biopsia de médula ósea en la que se halla un infiltrado de células plasmáticas superior al 20%, confirmándose el diagnóstico. El paciente es trasladado al servicio de hematología de nuestro hospital para recibir tratamiento con esteroides y quimioterapia.

### Discusión

El mieloma múltiple, o enfermedad de Kahler, es una proliferación maligna de células plasmáticas, principalmente en la médula ósea, que se acompaña generalmente de un exceso de producción de una inmunoglobulina cualitativamente normal, homogénea y monoclonal o de una cadena ligera. No se asocia a factores etiológicos conocidos. La edad media de presentación se sitúa en torno de los 70 años, es excepcional antes de los 40. Se caracteriza por presentar afección ósea (dolores óseos casi constantes, radiculalgias y fracturas patológicas, principalmente); insuficiencia renal crónica por tubulopatía, o aguda precipitada por factores desencadenantes como la toma de antiinflamatorios no esteroides (AINE) o la infusión de contraste yodado; anemia, aumento de la velocidad de sedimentación, proteinuria e hipercalemia. Los síntomas iniciales más comunes son astenia, dolor óseo e infecciones recurrentes, sobre todo urinarias y pulmonares. Todos estos hallazgos se asocian a la presencia de un componente monoclonal elevado en sangre, en orina o en ambas, detectado por inmunoelectroforesis que, junto con la biopsia de médula ósea, nos dará el diagnóstico de certeza.



**Tabla 1.** Causas de osteoporosis secundaria.

Análítica	Resultado	Posible causa
Hemograma	Anemia	Neoplasia o malabsorción
	Macrocitosis	Abuso de alcohol o malabsorción
VSG	Elevada	Neoplasia
Perfil bioquímico	Hipercalcemia	Hiperparatiroidismo o neoplasia
	Alteraciones hepáticas	Abuso de alcohol o hepatopatía
	Fosfatasa alcalina elevada	Metástasis óseas o hiperparatiroidismo
Función tiroidea	TSH suprimida	Hipertiroidismo
Vitamina D	Disminuida	Déficit vitamina D (investigar causa)
PTH	Elevada	Hiperparatiroidismo (investigar causa)
ACTH y cortisol		
Inmunolectroforesis sangre y orina	Banda monoclonal	Mieloma múltiple
Testosterona (en hombres)	Baja	Hipogonadismo
PSA (en hombres)	Elevación marcada	Metástasis óseas de cáncer de próstata

El componente monoclonal puede faltar, ya sea porque la cantidad de proteína monoclonal sea mínima (mielomas hiposecretores) o porque esté realmente ausente, como sucede tanto en los mielomas no secretores, como en los mielomas de cadenas ligeras.

El mieloma no secretor representa menos del 1% de todos los mielomas. Su peculiaridad se cree que es debida a la incapacidad para sintetizar o secretar el componente M por parte de las células plasmáticas malignas, aunque el mecanismo fisiopatológico exacto se desconoce.

Constituyen casos de difícil diagnóstico debido a la ausencia de las alteraciones analíticas típicas del mieloma secretor; debe sospechárselo ante la elevación de la proteína C-reactiva, la velocidad de sedimentación y la beta 2 microglobulina, así como ante la disminución de las inmunoglobulinas séricas. Las pruebas de imagen son muy útiles, no sólo para apoyar el diagnóstico ante la presencia de focos osteolíticos, sino también para evaluar la respuesta tera-

péutica, dado que no nos podemos apoyar en las variaciones cuantitativas del componente M.

Nuestro paciente inicialmente presentaba clínica dolorosa inespecífica con patrón radiológico de lesiones osteopénicas, sin alteraciones analíticas específicas que apoyasen la sospecha diagnóstica de mieloma. En sólo cinco meses sufrió empeoramiento clínico con importante repercusión en el estado general y la calidad de vida. En la analítica se halló un notable aumento de la VSG y de los niveles de beta 2 microglobulina con respecto a las cifras previas y hubo importantes cambios en imágenes.

En el manejo diagnóstico de la osteoporosis se debe incluir la identificación de causas secundarias potencialmente tratables, como hipogonadismo masculino, hiperparatiroidismo primario e hipertiroidismo. Para ello es imprescindible una correcta anamnesis y la realización de una serie de determinaciones analíticas sencillas que nos pueden ayudar a orientar el diagnóstico (tabla 1). Es importante incluir el mieloma múltiple entre las causas de osteoporosis secundaria, aunque la analítica no sea específica de mieloma. Recientemente, Abrahamsen y col. realizaron un estudio observacional retrospectivo sobre 799 pacientes con sospecha de osteoporosis; en 1 de cada 20 pacientes con osteoporosis confirmada el diagnóstico fue mieloma múltiple o gammapatía monoclonal de significado incierto. El estudio confirma la importancia de realizar a modo de pesquisa la determinación del componente M en suero y orina en todos los casos de osteoporosis. Evidentemente, el problema surge en los casos de mielomas múltiples no secretores, como el aquí presentado, en los que el componente M está ausente.

*Los autores no manifiestan "conflictos de interés".*

**Bibliografía**

1. Confavreus C. Myélome multiple des os. Institut La Conférence Hippocrate 1-12, 2005.
2. Anderson KC et al. Multiple myeloma. Programa educacional. ASH 214-240, 2002.
3. Pinto F. Non-secretory myeloma síndrome. Resentí Prog Med 92(9):533-6, 2001.
4. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N Engl J Med 351:1860-73, 2004.
5. Dattail R, Harousseau JL. Multiple myeloma. N Engl J Med 336:1657-1664, 1997.
6. Tuck SP, Francis RM. Postgrad Med J 78:526-2, 2002.
7. Abrahamsen B, Andersen I, Christensen S, Skov J, Brixen K. Utility of testing for monoclonal bands in serum of patients with suspected osteoporosis: retrospective, cross sectional study. BMJ 330:818-822, 2005.



## Biblioteca Biomédica (BB) SIIC

### Nuevas colecciones del 2006



**Enero**  
Annals of Clinical and Laboratory Science  
Journal of the Formosan Medical Association

**Febrero**  
Anticancer Research  
Cancer Genomics & Proteomics  
Cardiovascular Research  
In Vivo  
Journal of Biomedicine and Biotechnology

**Marzo**  
Acta Cytologica  
Cellular Oncology  
Clinical Hemorheology and Microcirculation

**Abril**  
Acc Cardiosource Review Journal  
Clinical and Vaccine Immunology  
High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention  
Journal of Cell Biology  
Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Medicine  
Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

**Mayo**  
Acta Oto-Laryngologica  
Clinical Autonomic Research

Immunology Letters  
International Journal of Artificial Organs  
Journal of Experimental Medicine  
Journal of General Physiology  
Journal of Sports Medicine and Physical Fitness  
Mediators of Inflammation  
Pathology Research and Practice

**Junio**  
Autoimmunity  
Cleft Palate-Craniofacial Journal  
Critical Reviews in Toxicology  
Ecotoxicology and Environmental Safety  
Environmental Toxicology and Chemistry  
European Journal of Ophthalmology  
Glia  
Inhalation Toxicology  
Journal of Medical Physics  
Journal of Nephrology  
Journal of Vascular Access  
Leprosy Review  
Neoplasma  
Platelets  
Sar and Qsar in Environmental Research  
Substance Use & Misuse  
Toxicology Letters  
Toxin Reviews  
Visual Neuroscience

**Julio**  
Sarcoma

**Agosto**  
Annals of Thoracic Medicine  
Food Additives and Contaminants  
Gut  
Journal of Dermatological Science  
Scandinavian Journal of Work, Environment & Health  
Scanning

**Octubre**  
Tobacco Control

**Noviembre**  
American Scientist  
Journal of Knee Surgery  
Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus  
Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging  
Othopedics  
Pediatric Annals  
Psychiatric Annals

**Diciembre**  
International Journal of Diabetes in Developing Countries  
Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases

Nuevas publicaciones periódicas estratégicas ingresadas a BB SIIC durante 2006.