

Diagnóstico diferencial entre isquemia de miocardio por arteriopatía coronaria y espasmo coronario relacionado con síndrome HELLP

Diagnostic dilemmas: myocardial ischemia due to coronary artery disease versus HELLP syndrome-related coronary artery spasm



Krzysztof M. Kuczkowski, Columnista Experto de SIIC
 Professor, Departments of Anesthesiology and Reproductive
 Medicine, University of California San Diego, San Diego, EE.UU.

Abstract

Pregnancy induced hypertension (PIH) also known as preeclampsia remains one of the leading causes of maternal death worldwide. The term preeclampsia describes the development of hypertension with proteinuria and/or pathologic edema after the twentieth week of gestation. The parturient with PIH usually has multiple organ alterations, which may affect the selection of analgesia and anesthesia for labor and delivery. I herein present the first reported case of an advanced maternal age (AMA) pregnant patient with underlying pregnancy induced hypertension (PIH) and the HELLP syndrome who developed peripartum chest pain and transient ST-segment changes raising the diagnostic dilemma between coronary artery disease (CAD) versus HELLP syndrome-associated coronary artery spasm.

Key words: pregnancy, pregnancy induced hypertension, HELLP syndrome, vasospasm, myocardial ischemia, coronary artery disease, labor, delivery, cesarean section, obstetric anesthesia



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

Introducción

La hipertensión inducida por el embarazo (HIE), también conocida como preeclampsia, sigue siendo una de las causas principales de muerte materna en todo el mundo.^{1,2} En los Estados Unidos, la HIE es la tercera causa de muerte materna directa (después del tromboembolismo y la hemorragia periparto), mientras que en el Reino Unido sigue siendo la segunda causa de muerte materna directa después del tromboembolismo.³ El riesgo global de presentar preeclampsia es del 3% al 9% de todos los embarazos.

El término preeclampsia describe la aparición de hipertensión con proteinuria o edema patológico después de las 20 semanas de gestación. La etiología de la HIE se desconoce. El riesgo relativamente alto de recurrencia de la preeclampsia en los embarazos subsiguientes de la misma madre sugiere una base genética de la enfermedad, pero el modo de herencia todavía se desconoce.² Parece

Resumen

La hipertensión inducida por el embarazo (HIE), también conocida como preeclampsia, sigue siendo una de las principales causas de muerte materna en todo el mundo. El término preeclampsia describe la aparición de hipertensión con proteinuria o edema patológico después de las 20 semanas de gestación. La parturienta que presenta HIE suele tener compromiso de múltiples órganos, lo que puede afectar la selección de la analgesia y la anestesia del trabajo de parto y el parto. Presentamos el primer caso comunicado de una paciente embarazada de edad materna avanzada (EMA) con hipertensión inducida por el embarazo subyacente y síndrome HELLP que presentó dolor torácico y cambios transitorios del segmento ST periparto, lo que planteó el dilema diagnóstico entre enfermedad coronaria y un espasmo de las arterias coronarias asociado con el síndrome HELLP.

Palabras clave: embarazo, hipertensión inducida por el embarazo, síndrome HELLP, vasoespasmo, isquemia de miocardio, arteriopatía coronaria, trabajo de parto, parto, intervención cesárea, anestesia obstétrica

obvio que no existe un mecanismo único responsable de la preeclampsia.⁴ En cambio, varios factores (mecanismos) han sido implicados en la compleja fisiopatología de esta enfermedad (Tabla 1).

Tabla 1. Principales factores involucrados en la fisiopatología de la preeclampsia.

1. Inmunológicos
2. Genéticos
3. Endoteliales
4. Plaquetarios
5. Calcio
6. Factores de la coagulación
7. Metabolismo de ácidos grasos

Existe consenso general en que el anestesta siempre debe considerar cuidadosamente los cambios fisiológicos singulares del embarazo cuando lleva a cabo la evaluación preanestésica de las parturientas en trabajo de parto. Sin embargo, cuando el embarazo está complicado por un trastorno clínico preexistente como la HIE, las consideraciones anestésicas se tornan incluso más difíciles.

Recepción: 30/6/2007 - Aprobación: 23/12/2007
 Primera edición, www.siicsalud.com: 11/1/2008

Enviar correspondencia a: Krzysztof M. Kuczkowski, Departments of Anesthesiology and Reproductive Medicine, University of California San Diego, CA 92103-8770, San Diego, EE.UU.
 kkuczkowski@ucsd.edu

Consideraciones generales

La parturienta con HIE habitualmente presenta alteraciones de múltiples órganos que afectan primariamente los sistemas cardiovascular, nervioso central y genitourinario (Tabla 2), que influyen en la selección de la analgesia y la anestesia del trabajo de parto y el parto. La HIE se define como leve (Tabla 3), a menos que una o más condiciones la tornen grave (Tabla 4). La embarazada que presenta preeclampsia leve pocas veces plantea un problema importante en relación con la elección de la anestesia. En consecuencia, el enfoque de este artículo de revisión es fundamentalmente la embarazada con preeclampsia grave, síndrome HELLP y eclampsia.

Depleción del volumen intravascular

La depleción del volumen intravascular es un factor bien reconocido en la preeclampsia grave.⁵ Al anestesista le preocupa la inducción de la anestesia peridural o raquídea en presencia de una hipovolemia relativa porque el bloqueo simpático producido puede conducir a descensos precipitados de la presión arterial, que pueden deteriorar seriamente el flujo sanguíneo uteroplacentario y de los órganos críticos. Se utiliza con precaución una expansión de volumen antes de la anestesia para prevenir este efecto

Tabla 2. Afección multiorgánica en la preeclampsia.

1. Cambios cardiovasculares
2. Cambios hematológicos
3. Cambios endocrinos y metabólicos
4. Cambios respiratorios
5. Cambios hepatorrenales
6. Cambios neurológicos
7. Cambios en el flujo sanguíneo uteroplacentario

indeseable. Esta reposición a menudo requiere el uso de monitorización de la presión venosa central o incluso de la presión en la arteria pulmonar.⁶ Como muchas pacientes con preeclampsia tienen bajas presiones de llenado central, a menudo necesitan grandes volúmenes de líquido para llevar las presiones al centro del rango normal. Sin embargo, esto puede conducir a edema pulmonar en el período posparto, cuando la presión coloidosmótica alcanza su punto más bajo.⁷ El uso más prudente de los líquidos con una lenta ejecución del bloqueo epidural, sobre todo en las mujeres sometidas a una intervención cesárea, prueba ser eficaz para mantener la presión arterial materna mientras reduce al mínimo el riesgo de sobrecarga de líquidos.

La elección de los líquidos de reposición y la superioridad de los cristaloides sobre los coloides siguen siendo controversiales. Algunos estudios mostraron los efectos beneficiosos de la administración de albúmina en estas pacientes.⁸ Su uso se justifica en parte por el hecho de que las mujeres con preeclampsia tienden a presentar reducciones importantes de las concentraciones de las proteínas plasmáticas y la presión coloidosmótica como resultado de la pérdida de proteínas a través del riñón. Los argumentos en contra de su uso habitual destacan que los cambios funcionales en las membranas que permiten la aparición de edema también permiten la pérdida en los tejidos, lo que dificulta la eliminación del líquido intersticial. Para evitar la sobrecarga de volumen, la administración prudente de una solución de cristaloides de hasta 2 000 ml es guiada con la monitorización de la presión venosa

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la preeclampsia.

Hipertensión: (presión arterial sistólica sostenida de por lo menos 140 mm Hg o una presión arterial diastólica sostenida de por lo menos 90 mm Hg, que se presenta después de las 20 semanas de gestación en una parturienta con presión arterial previamente normal).
Proteinuria: ≥ 300 mg de proteínas en una recolección de orina de 24 horas.

central o la presión de oclusión de la arteria pulmonar. Esto se logra con la ejecución simultánea del bloqueo regional, lo que titula así los efectos de uno contra otro. Si la paciente presenta edema pronunciado, baja presión coloidosmótica o no responde a la infusión de cristaloides, se administra albúmina al 25% con bajo contenido de sal para mantener el volumen intravascular. El objetivo es proporcionar el volumen suficiente como para permitir que la paciente se someta a la anestesia y mantenga un flujo suficiente de orina en lugar de corregir totalmente el déficit de volumen estimado.

Hiperreactividad vascular

La reactividad vascular aumenta en la preeclampsia y está bien documentado el aumento de la sensibilidad a los agentes vasopresores, como la angiotensina II y las catecolaminas.^{9,10} La resistencia vascular sistémica puede estar aumentada y el flujo sanguíneo crucial uteroplacentario afectado. El anestesista debe considerar la posibilidad de que la administración de anestesia regional y el bloqueo simpático asociado a una paciente que ya está experimentando una depleción de volumen y vasoconstricción pueda conducir a una hipotensión súbita. Sin embargo, la iniciación del bloqueo epidural con el mantenimiento de una presión arterial materna aceptable conduce a aumentos del flujo sanguíneo uteroplacentario.¹¹ Una presión arterial materna aceptable se define como una reducción no mayor del 25% en la presión arterial sistólica.

La vasorreactividad también alerta al anestesista para que utilice dosis menores de vasopresores para corregir la hipotensión materna. Un catéter arterial puede ser útil para monitorizar las respuestas de la presión arterial latido a latido en las pacientes que necesitan una terapia agresiva. Las pacientes que se someten a anestesia general para una intervención cesárea corren riesgo de sufrir una crisis hipertensiva en el momento de la laringoscopia y la intubación como resultado del aumento asociado del tono simpático. Esto puede conducir a hemorragia intracraneana o edema pulmonar y se deben tomar medidas para bloquear esta respuesta cuando se necesita anestesia general.¹²

Tabla 4. Criterios diagnósticos de la preeclampsia grave.

1. Presión arterial: ≥ 160 mm Hg de sistólica o ≥ 110 mm Hg de diastólica en dos ocasiones separadas por lo menos por 6 horas mientras la paciente está en reposo.
2. Proteinuria: ≥ 5 g en una muestra de orina de 24 horas.
3. Oliguria: volumen de orina < 500 ml en 24 horas.
4. Alteraciones del sistema nervioso central: cefalea, visión borrosa, alteración de conciencia.
5. Gastrointestinales: dolor epigástrico.
6. Hepáticos: ruptura hepática.
7. Hematológicos: trombocitopenia.
8. Pulmonares: edema de pulmón.
9. Uteroplacentarios: restricción del crecimiento fetal.

Deterioro de la coagulación

A menudo se observan cambios en el sistema de la coagulación en pacientes con preeclampsia grave.^{1,3} La alteración más frecuente es una disminución del recuento de plaquetas, que no suele ser preocupante a menos que caiga por debajo de 100 000/mm³. Muchos anestelistas se niegan a administrar anestesia regional cuando el recuento de plaquetas se encuentra en este nivel o por debajo por temor a que pueda producirse un hematoma epidural. También se identificó en estas pacientes un posible defecto de la función plaquetaria.¹³ Ello conduce a un tiempo de sangría de Ivy prolongado a pesar de un recuento de plaquetas normal. El límite absoluto más allá del cual se considera imprudente realizar la anestesia regional es arbitrario y variable, dado que no existe ninguna comunicación documentada de un hematoma epidural que ocurra en asociación con anestesia epidural en pacientes preeclámpsicas con recuentos de plaquetas reducidos o un tiempo de sangría de Ivy prolongado, y algunos autores han cuestionado la capacidad diagnóstica y predictiva del tiempo de sangría.^{14,15}

Existen pruebas como para sugerir que muchos agentes epidurales se han administrado a estas pacientes sin problemas.¹⁶ No obstante, la complicación potencial es tan grave que el límite arbitrario que generalmente se utiliza es el siguiente: si el tiempo de sangría es inferior a 12 minutos o si otra prueba de hemostasia primaria indica una buena función plaquetaria, probablemente sea seguro utilizar la anestesia regional aun cuando el recuento de plaquetas esté por debajo de 100 000/mm³. Se están evaluando otras pruebas de coagulación de sangre entera (p. ej., tromboelastograma) en mujeres embarazadas preeclámpsicas y sanas, pero no se ha definido todavía su utilidad como elemento de predicción del sangrado quirúrgico o epidural. La coagulación intravascular diseminada (CID) es una aparición infrecuente en pacientes preeclámpsicas pero altera significativamente otras pruebas de la coagulación.

Edema tisular patológico

El edema es una característica frecuente de las pacientes con preeclampsia. El edema de las extremidades puede dificultar el acceso vascular. El edema del cuello puede oscurecer los reparos anatómicos al realizar la canulación de la vena yugular interna para insertar una vía central. El edema más preocupante para el anestelista es el que puede aparecer en la faringe o la laringe.^{1,3} En efecto, se ha observado una intubación difícil o imposible con graves consecuencias para la madre. Se debe evitar la anestesia general en pacientes preeclámpsicas que presentan edema importante y, cuando sea absolutamente necesaria, se debe realizar una preparación para el uso de métodos alternativos para asegurar la vía aérea. La obstrucción de la vía aérea luego de la extubación por edema a nivel de la glotis es una complicación grave que ocurre con frecuencia en estas pacientes. El edema pulmonar es otra complicación de la preeclampsia. La mayoría de estas pacientes tienen una función cardíaca normal con desequilibrios de la presión arterial pulmonar y la presión coloidosmótica.

La reducción observada de la presión coloidosmótica en el embarazo normal se potencia en la preeclampsia. Esto se debe a la pérdida de albúmina, la cual es el principal contribuyente a la presión coloidosmótica. Las elevaciones leves de la presión de oclusión de la arteria pulmonar por la administración exógena y la movilización de líquido endógeno alteran el gradiente entre presión coloidosmótica

y presión de la arteria pulmonar de modo que es probable la trasudación de líquido en el intersticio.

Farmacoterapia

A menudo se necesitan agentes farmacológicos para el tratamiento de las pacientes con preeclampsia. Estos fármacos pueden interactuar con los agentes anestésicos y producir un efecto indeseable; tanto el obstetra como el anestelista deben conocer la farmacología de los agentes empleados, sus dosificaciones y el momento de la administración.

El sulfato de magnesio es el agente más a menudo administrado en el tratamiento de la preeclampsia.³ Los efectos adversos son pocos cuando se administra de forma apropiada y la sobredosificación se trata fácilmente con calcio intravenoso. El magnesio ejerce varios efectos importantes en la unión neuromuscular. Inhibe la liberación de acetilcolina de la terminación nerviosa presináptica, disminuye la respuesta de la membrana postsináptica y reduce la respuesta de las miofibrillas subyacentes.¹⁷ Estos efectos son responsables de la debilidad muscular y la depresión respiratoria observadas en la sobredosificación. Se utilizan agentes bloqueantes neuromusculares para facilitar la intubación endotraqueal y mantener un campo quirúrgico relajado cuando se administra anestesia general en la intervención cesárea.¹⁸ El magnesio potencia y prolonga la acción de los agentes despolarizantes (p.ej., d-tubocurarina, rocuronio, vecuronio, atracurio, pancuronio).¹⁹ Por lo tanto, se necesitan dosis menores de estos agentes y es útil la monitorización electrónica de la unión neuromuscular. Es esencial evaluar cuidadosamente a la paciente al final del procedimiento para asegurar que haya recuperado la fuerza muscular suficiente como para mantener y proteger su vía aérea y sostener una ventilación suficiente. Como los fármacos utilizados para administrar la anestesia tienen naturaleza anticonvulsiva, es prudente suspender la terapia con sulfato de magnesio en el quirófano cuando se utiliza anestesia general y reiniciar el uso una vez que la paciente ha recuperado una función neuromuscular completa.

Las opciones anestésicas de una paciente con preeclampsia grave dependen del modo de parto. La analgesia en la primera etapa del trabajo de parto reduce la producción materna de catecolaminas y tal vez mantiene o mejora el flujo sanguíneo uteroplacentario. Es aceptable una analgesia sistémica con narcóticos, aunque la analgesia epidural lumbar continua proporciona el mejor alivio del dolor con sedación mínima o sin sedación. El uso de una analgesia epidural segmentaria evita el bloqueo simpático extenso.⁶ Se pueden agregar opiáceos a la solución de anestesia local para aumentar la calidad del alivio del dolor sin bloqueo simpático ni motor adicional. Cuando se debe evitar por completo el bloqueo simpático, puede ser preferible el uso de narcóticos intratecales (p. ej., morfina, fentanilo, sufentanilo o meperidina) por medio de una única inyección o una técnica continua. La anestesia en el parto vaginal se puede proporcionar mediante el bloqueo del nervio pudendo, anestesia raquídea baja o anestesia epidural lumbar o caudal.⁶ Aunque la elección del anestésico en la paciente que se va a someter a una intervención cesárea ha sido controversial, el uso cuidadoso de la anestesia epidural, con una atención meticulosa del desplazamiento del útero hacia la izquierda y la terapia de líquidos, se asocia con buen pronóstico materno y fetal, y es el enfoque preferido.

Cuando se necesita anestesia general se deben tomar medidas para evitar la respuesta hipertensiva a la larin-

goscopia y la intubación, así como la extubación. El labetalol administrado inmediatamente antes de la intubación, en dosis de hasta 1 mg/kg, ha probado ser eficaz para reducir esta respuesta. También pueden utilizarse fármacos alternativos o coadyuvantes, como nitroprusiato de sodio y nitroglicerina. El nitroprusiato de sodio, debido a su vida media breve, proporciona la ventaja de permitir un control minuto a minuto de la presión arterial. La incapacidad para intubar la tráquea es la principal causa de muerte materna asociada con la anestesia general. Por lo tanto, se debe contar fácilmente con medios alternativos para proporcionar oxigenación y ventilación (p. ej., vía aérea a través de mascarar laríngea, Combitude, ventilación por chorro transtraqueal).²⁰ La ventilación por chorro transtraqueal proporciona una oxigenación y ventilación suficientes en las pacientes embarazadas. Cuando se anticipa dificultad con la vía aérea, puede ser necesaria la intubación con la paciente despierta, tal vez con ayuda del fibrobroncoscopio.²⁰

En general, se evita la anestesia raquídea para la intervención cesárea de las pacientes con preeclampsia grave debido a la preocupación del inicio rápido del bloqueo simpático profundo. Sin embargo, mediante la administración continua a través de un catéter, es posible titular el bloqueo de forma similar a la anestesia epidural. En ocasiones, algunas pacientes cumplen técnicamente los criterios para una preeclampsia grave pero no tienen pruebas de una contracción importante de volumen o vasoespasmo y pueden ser candidatas apropiadas para la anestesia raquídea.

Comunicación de un caso clínico

Presentamos el primer caso comunicado de una paciente embarazada de edad materna avanzada (EMA) e hipertensión inducida por el embarazo (HIE) y síndrome HELLP que presentó dolor torácico periparto y cambios transitorios del segmento ST que plantearon el dilema diagnóstico entre enfermedad coronaria (EC) y espasmo de las arterias coronarias asociado con síndrome HELLP.

La atención de pacientes embarazadas de EMA es un aspecto nuevo y difícil de la práctica de muchos obstetras y anestesiólogos obstétricos de todo el mundo. Aunque algunas complicaciones no específicas del embarazo (p. ej., EC) o específicas de él (p. ej., HIE) pueden presentarse con

mayor frecuencia en las madres de edad avanzada,²¹ no existe ningún consenso universal en que la mayor edad materna por sí sola complique la gestación o el parto.^{22,23}

El síndrome HELLP es un trastorno específico del embarazo definido por hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y recuento de plaquetas bajo (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count*) que se observa en mujeres embarazadas con HIE subyacente.³ La reactividad vascular está aumentada en las pacientes que presentan este trastorno y está bien documentada una mayor sensibilidad a los agentes vasopresores, como angiotensina II y catecolaminas.²⁴ La resistencia vascular sistémica puede estar aumentada y el flujo sanguíneo uteroplacentario y de los órganos vitales (p. ej., corazón), comprometido.³

En efecto, en nuestra sala de trabajo de parto recientemente observamos una parturienta de 41 años, por otra parte saludable, que requirió inducción del trabajo de parto a las 37 semanas de gestación por una HIE que empeoraba (que en ese momento había progresado hasta el síndrome HELLP). En el período periparto (en la segunda etapa del trabajo de parto), la paciente presentó dolor torácico y cambios transitorios del segmento ST (elevación) que inicialmente se pensó se asemejaban a una isquemia de miocardio relacionada con EC; sin embargo, la consulta con cardiología y los estudios de laboratorio pertinentes descartaron alguna enfermedad subyacente. Debido a la naturaleza transitoria de los síntomas y de los cambios del ECG no se requirió ningún tratamiento y poco después tuvo lugar el parto por vía vaginal sin complicaciones de un recién nacido sano. La etiología más probable de sus síntomas se atribuyó al espasmo de las arterias coronarias asociado al síndrome HELLP.

Sinopsis

Las diversas manifestaciones clínicas de HIE combinadas con los cambios fisiológicos del embarazo pueden resultar en complicaciones potencialmente mortales y tienen un impacto importante sobre el manejo de la analgesia de trabajo de parto o de la anestesia quirúrgica. Por lo tanto, una evaluación preanestésica oportuna y cuidadosa parece tener suma importancia en la provisión segura de los cuidados anestésicos periparto en estos grupos de pacientes de alto riesgo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.sicisalud.com

El autor manifiesta que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gatt SP. Hypertensive disorders and renal disease in pregnancy and labor. In Birnback DJ, Gatt SP, Datta S (eds). Textbook of obstetric anesthesia. Churchill Livingstone, New York, pp. 541-552, 2000.
- Trogstad L, Skrondal A, Stoltenberg C, et al. Recurrence risk of preeclampsia in twin and singleton pregnancies. *Am J Mod Genet* 126:41-45, 2004.
- Gambling DR. Hypertensive disorders. In Chestnut DH (ed): *Obstetric anesthesia: Principles and practice*. Elsevier Mosby, Philadelphia, pp. 794-835, 2004.
- Caetano M, Ornstein MP, Von Dadelszen P, et al. A survey of Canadian practitioners regarding the management of hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 23:61-74, 2004.
- Suelto MD, Vincent RD, Larmon JE, et al. Spinal anesthesia for postpartum tubal ligation after pregnancy

- complicated by preeclampsia or gestational hypertension. *Reg Anesth Pain Med* 25:170-173, 2000.
- Reisner LS, Kuczkowski KM. Anesthetic considerations for complicated pregnancies. In Creasy, Resnik, and Iams (eds.) *Maternal-Fetal Medicine*. Elsevier Science, Philadelphia, pp. 1243-1260, 2003.
- Wallace DH, Leveno KJ, Cunningham FG, et al. Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 86:193-199, 1995.
- Kirshon B, Moise KJ Jr, Cotton DB, et al. Role of volume expansion in severe preeclampsia. *Surg Gynecol Obstet* 167:367, 1988.
- Maeda T, Yoshimura T, Ohshige A, et al. Nitric oxide affects angiotensin II pressor response: possible mechanism of attenuated pressor response during

- pregnancy and etiology of pregnancy induced hypertension. *Gynecol Obstet Invest* 49:84-87, 2000.
- Ramanathan J, Angel JJ, Bush AJ, et al. Changes in maternal middle cerebral artery flow velocity associated with general anesthesia in severe preeclampsia. *Anesth Analg* 88:357-361, 1999.
- Mattlingly JE, D'Alessio J, Ramanathan J. Effects of obstetric analgesics and anesthetics on the neonate: a review. *Paediatr Drugs* 5:615-627, 2003.
- Kuczkowski KM, Reisner LS, Benumof LJ. The difficult airway: Risk, prophylaxis and management. In Chestnut D.H. (ed.) *Obstetric anesthesia: principles and practice*. Elsevier Mosby, Philadelphia, pp. 535-561, 2004.
- Nadir S, Lip GY. Platelet activation in the hypertensive disorders of pregnancy. *Expert Opin Investig Drugs* 13:523-529, 2004.

Asociación entre los trastornos reno-urétero-vesicales y las enfermedades alérgicas

Association of kidney, ureter and bladder disorders with allergy



Blanca María Morfin Maciel, Columnista Experta de SIC
Alergóloga. Hospital Angeles Mocel, México D.F., México

Abstract

Many reports have found an association between allergy and kidney and urinary tract disorders. Considering the fact that both kidneys and the urinary tract help to clear waste substances from the body by way of a process of filtration, collection and excretion, an *in situ* sensitization of the kidney and urinary tract to the macromolecules contained in that filtrate might be expected. Such sensitization might also occur simultaneously at the respiratory tract, the skin or at both sites. This document mentions some common kidney, ureter and/or bladder disorders that have been associated with allergy. Immunologic interactions of inflammatory processes that might favor the expression profile of Th2 in these diseases are hereby described, as well as the potential role that TNF- α might have in the triggering of both kidney/urinary tract disorders and allergic symptoms. The role of superantibodies on the IgE hyperproduction that takes place in some of these disorders is also discussed, as well as the potential role that some pathogens and oxidants may have on the induction of B7-1 molecules in podocytes, which is associated with the presence of proteinuria in the nephrotic syndrome. Finally, some guidelines are given that may help with the diagnosis, as well as the role that appetite-suppression diets, antihistamines, immunostimulants and specific immunotherapy have in the treatment of these diseases.

Key words: allergy, inmunoglobulina E, infección, nefrotic syndrome, tumor necrosis factor α

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

Introducción

En diversos informes en la literatura médica, coexisten las enfermedades alérgicas con manifestaciones renourinarias como la enuresis, infección de vías urinarias (IVU) a repetición, acidosis tubular renal, síndrome nefrótico, hematuria intermitente, cistitis, nefropatía por IgA, púrpura de Henoch-Schoenlein y nefritis intersticial, pero la relación causa-efecto no se ha establecido.

Si consideramos que el riñón y el tracto urinario tienen como función la depuración de sustancias de todo el organismo, que pasan por un sistema de filtro, recolección y excreción, puede explicarse teóricamente la existencia de

Resumen

Diversos informes asocian las enfermedades alérgicas y renourinarias. Si consideramos que el riñón y el tracto urinario depuran sustancias de todo el organismo, que pasan por un sistema de filtro, recolección y excreción, podría explicarse una sensibilización renourinaria *in situ* hacia macromoléculas contenidas en este filtrado, y dicha sensibilización podría tener lugar en forma simultánea en el tracto respiratorio, en la piel o en ambos sitios. Este documento menciona algunas patologías comunes reno-urétero-vesicales, que se asocian a enfermedades alérgicas. Se describen las interacciones inmunológicas de los procesos inflamatorios que podrían favorecer la expresión del perfil Th2 en estas patologías, así como el posible papel del factor de necrosis tumoral alfa en el desencadenamiento simultáneo de síntomas renourinarios y alérgicos. Se habla del papel de los superantígenos en la sobreproducción de IgE que tiene lugar en algunas de estas entidades, y el posible papel de patógenos y oxidantes en la inducción de la molécula B7-1 en podocitos, que se asocia a la proteinuria en el síndrome nefrótico. Finalmente se mencionan algunos lineamientos que podrían ayudarnos al diagnóstico, así como el papel de las dietas de supresión, antihistamínicos, inmunostimulantes e inmunoterapia específica en el tratamiento de estas enfermedades.

Palabras clave: alergia, inmunoglobulina E, infección, síndrome nefrótico, factor de necrosis tumoral α

una sensibilización *in situ* hacia macromoléculas contenidas en este filtrado que podrían determinar una hiperrespuesta renourinaria.¹

Historia

Desde 1900, comunicaciones anecdóticas señalaron la existencia de lesiones renales "alérgicas" por sensibilización a proteínas o antígenos bacterianos. En 1926 se reproducen contracturas en la musculatura de la vejiga e inflamación de su mucosa como consecuencia de una reacción antígeno-anticuerpo en animales de experimentación. En 1931, Bray postula una etiología alérgica en pacientes con enuresis, y en 1949 se identifican eosinófilos en orina de pacientes con cistitis, que mejoran con dietas de supresión. En 1954, Kutscher estudió 95 000 pacientes urológicos y encontró una base alérgica en el 20%. En 1971, Gerard relaciona las IVU con la alergia, pero en 1976 Siegel lo objeta.¹ Los diversos artículos publicados sobre

Recepción: 18/5/2007 - Aprobación: 15/1/2008

Primera edición, www.sicisalud.com: 21/2/2008

Enviar correspondencia a: Blanca María Morfin Maciel, Hospital Angeles Mocel, DF 11850, México D.F., México
blancamorfin@hotmail.com

estos temas tienen resultados contradictorios, lo cual podría estar originado en una falta de uniformidad en la metodología de los protocolos.

Etiología

Desde un punto de vista fisiopatogénico la inflamación de la vía urinaria puede tener un origen inmunológico (hipersensibilidad I, II, III o IV) o no inmunológico (nefrotóxicos, alteraciones metabólicas, respuesta idiosincrásica). Los cuadros pueden ser desencadenados por patógenos, químicos o antígenos (haptenos conjugados o proteínas). Las reacciones inmunológicas pueden ser celulares, humorales o mixtas, inmediatas o tardías y resultar en un evento agudo o en una cascada proinflamatoria sostenida.

En modelos animales, se ha reproducido la sensibilización renourinaria con alérgenos *in situ*, ocasionando cólicos uretrales por edema y espasmo, cistitis, incontinencia y espasmo del esfínter del trigono.²

Expresión clínica y fisiopatología

Vejiga urinaria

Alimentos, colorantes, condimentos, pólenes, medicamentos e incluso parásitos como *Enterobius* pueden originar inflamación vesical, que ocasiona edema de la mucosa, hemorragia y petequias frecuentemente circunscritas al orificio uretral, generando estados irritativos dolorosos e intermitentes que se manifiestan por disuria, oliguria, insuficiencia del esfínter, enuresis o falta de evacuación total de la orina (orina residual), que predisponen a proliferación bacteriana e IVU a repetición.³

Infección de vías urinarias: Muchos pacientes con enfermedades alérgicas cursan con sintomatología urinaria. En 1994, Oggero describe bacteriuria y leucocituria en el 27.5% de niños menores de 2 años con dermatitis atópica, comparado con un 3% del grupo control.⁴ En 1997, en el Instituto Nacional de Pediatría se estudiaron 86 niños menores de 6 años con dermatitis atópica. El 14% tenía pruebas cutáneas positivas; 17.5%, inmunoglobulina E (IgE) elevada, y 6%, prueba de radioabsorción (RAST) clase 4. Se encontró sintomatología de vías urinarias bajas en el 41.1%, sin embargo, sólo un urocultivo resultó positivo; sus autores concluyeron que los síntomas urinarios por inflamación alérgica raramente se acompañan de colonización bacteriana. El control adecuado de la dermatitis atópica, con antihistamínicos y dietas de supresión, disminuyó la recurrencia de IVU.⁵ Por otro lado, la causa más frecuente de urticaria aguda en los niños es la IVU,⁶ que también se asocia a otitis recurrente.⁷ En otro estudio clínico de 50 pacientes con IVU a repetición y enfermedad alérgica, el 84% presentó disminución en la recurrencia de IVU al tratar la condición alérgica.⁸

Cistitis: La cistitis eosinofílica es una forma rara de cistitis alérgica que se presenta en pacientes con historia de atopía. Se asocia a antígenos alimentarios, medicamentos, agentes tópicos (catgut, sondas) y parásitos. Los granulomas pueden semejar tuberculosis, cistitis intersticial e incluso neoplasias. Los antígenos forman complejos inmunes a nivel de la vejiga estimulando la infiltración de eosinófilos. Se manifiesta por urgencia, poliaquiuria, dolor abdominal y hematuria.⁹ La cistitis intersticial se asocia frecuentemente a enfermedad alérgica. Además de la infiltración de la pared vesical con células cebadas, las que desgranulan al instilar alérgenos *in situ*, se considera un tipo de inflamación neurogénica por un incremento de fibras C en el trigono.¹⁰

Al desgranular el mastocito se liberan neuropéptidos (sustancia P, neuroquinina 1), los cuales a su vez activan nuevamente la célula cebada, estableciéndose un círculo proinflamatorio¹¹ donde el factor de necrosis tumoral alfa juega un papel crucial.¹² Esto explica que la cistitis intersticial se agrave con el estrés.

Hematuria: La hematuria asintomática de origen vesical se asocia con atopía y generalmente coincide con infección de las vías aéreas superiores (IVAS) o recaída de la enfermedad alérgica, sin embargo no se ha establecido una relación causal consistente.¹³

Enuresis: La enuresis es un síntoma frecuente que afecta hasta un 30% de los niños de entre 4 y 7 años. Consiste en la salida involuntaria de orina en más de una ocasión al mes y puede ser diurna o nocturna. No se conoce su etiología, aunque existe una predisposición familiar a padecerla. Su presencia obliga a descartar alteraciones orgánicas, infecciones y trastornos emocionales. Se relaciona con intolerancia y alergia a alimentos, donde el efecto irritante sobre la mucosa o la sensibilización a alérgenos inflaman la vejiga, produciendo la salida involuntaria de orina. Respaldan la etiología alérgica la predisposición familiar y el gran índice de remisión espontánea al aumentar la edad, como sucede en la alergia a alimentos. Son pocos los trabajos que apoyan esta teoría. En un estudio realizado en México, en 22 niños mayores de 4 años con enuresis nocturna se encontraron antecedentes familiares de asma, rinitis alérgica y urticaria en el 59%, 50% y 36%, respectivamente; así como antecedentes personales de asma, rinitis y dermatitis atópica en el 27.4%, 63.6% y 22.2%. El 59% de los pacientes incluidos mostraron rinitis alérgica activa, y el 50%, valores de IgE superiores a 150 UI/ml, con pruebas cutáneas positivas para alimentos y pólenes.¹⁴

Vías urinarias

Las interleuquinas (IL) IL-1alfa, antagonista del IL-1R, IL-6 e IL-8 se producen *in situ* en el tracto urinario en estados inflamatorios, como IVU, bacteriuria asintomática y pielonefritis aguda. Además, el pico de secreción circadiana de estas interleuquinas en la madrugada podría favorecer la mayor incidencia de enuresis por la noche. En modelos animales con perros y ratas se logró la sensibilización *in situ* en uréter, con diversos antígenos que ocasionaron edema y espasmo, lo cual se traduce clínicamente como cólico uretral sin cálculos.^{3,12}

Riñón

Existen varios mecanismos inmunológicos reconocidos de daño renal: 1) citotoxicidad mediada por anticuerpos, donde la membrana basal glomerular es el órgano blanco, como es el caso del *Good Pasture*; 2) complejos inmunes circulantes (CIC) que quedan atrapados en los glomérulos originando inflamación local, como sucede en la nefropatía por IgA, la glomerulonefritis postestreptocócica o la púrpura de Henoch-Schoenlein; 3) respuesta inmune contra el citoplasma de neutrófilos o endotelio, como en la granulomatosis de Wegener o vasculitis, y 4) citotoxicidad mediada por células. No se ha definido la patogénesis entre la asociación de patología renal con incrementos de IgE, por lo que se desconoce si dichos incrementos son consecuencia indirecta del proceso patológico o participan en la génesis de la nefropatía.^{2,15}

Según Oheling, el parénquima renal, al igual que las vías urinarias, sufre una inflamación aguda y difusa ante

antígenos alérgicos, dando diversos síntomas que dependerán de la calidad y cantidad del alérgeno; de la carga genética individual y de la intensidad y duración de la sensibilización responsable del proceso, pudiendo presentarse cualquier grado de transición, desde un pequeño trastorno de permeabilidad de glomérulos, con hematuria y albuminuria (nefritis focal), hasta una afección renal aguda y difusa (síndrome nefrótico, enfermedad del suero). La sintomatología puede ser sùbita o intermitente y generalmente es benigna y reversible.¹

Nefritis: La nefritis tubulointersticial alérgica aguda se relaciona con medicamentos, principalmente los antibióticos. Se manifiesta por microhematuria, proteinuria, glucosuria y anemia, pudiendo llegar a insuficiencia renal. Puede originar fiebre, exantema, artralgia y eosinofilia. La biopsia muestra infiltrado intersticial mixto de células inflamatorias que incluye eosinófilos. Los cambios renales revierten generalmente a los 6 meses de haber suspendido el agente causal.¹⁶

La pùrpura de Henoch-Schoenlein se asocia a alergia alimentaria e infecciones de vías aéreas superiores. En la nefritis de Henoch-Schoenlein se encuentran valores de IgE elevados en el 77% de los pacientes, RAST positivo en el 45% e historia familiar de atopia en el 50%. Se han observado depósitos de IgE en células cebadas y células de Langerhans en las lesiones cutáneas. Se postula que las células cebadas sensibilizadas por IgE específica en presencia de CIC de IgA liberan sustancias vasoactivas que aumentan la permeabilidad vascular, lo que favorece los depósitos perivasculares de CIC de IgA.¹⁷

La nefropatía por IgA o enfermedad de Berger es una forma monosintomática de pùrpura de Henoch-Schoenlein que se manifiesta por hematuria intermitente o hematuria microscópica que en los niños frecuentemente son precedidas por asma o rinitis alérgica y se exacerban con la realización de las pruebas cutáneas. Encontramos incremento de IgE total en el 44%, historia personal de atopia en el 31% e IgE específica positiva en el 25% de los casos. Esta asociación podría presentarse en una magnitud mayor a la conocida, por lo que se sugiere la búsqueda sistemática de hematuria microscópica en pacientes con crisis de asma.¹⁸

Síndrome nefrótico: Es el conjunto de alteraciones metabólicas derivadas de la pérdida de proteínas por la orina, que ocasiona hipoalbuminemia, edemas e hipercolesterolemia. En los niños, la enfermedad generalmente es idiopática, predomina el síndrome nefrótico de cambios mínimos (SNCM), en un 70% a 80%. Es más frecuente en varones entre los 6 y los 8 años. Se asocia a alergia, inmunizaciones recientes y es precedida por IVAS en el 25% de los casos. Histológicamente se observa hiperplasia de células mesangiales y depósitos escasos de inmunoglobulinas y complemento.¹⁹

La proteinuria podría deberse a una disfunción o alteración estructural de los podocitos o a la pérdida de la carga polianiónica (electronegatividad de la pared capilar glomerular).

Entre las alteraciones inmunológicas del SNCM están: desequilibrio en la síntesis de citoquinas con predominio del perfil Th2. Función alterada de células T: aumento en activación de CD8, disminución de CD4 y respuesta disminuida de linfocitos a mitógenos. Presencia de CIC en el 40% de pacientes y producción de linfocinas que aumentan la permeabilidad vascular. La respuesta terapéutica a corticoesteroides, ciclofosfamida y ciclosporina confirma las alteraciones en las células T.²⁰

Los antígenos de histocompatibilidad HLA-B12 y HLA-DR7 se encuentran en el SNCM asociado a atopia, lo cual sugiere una predisposición genética. El 44% de los niños menores de 5 años presenta rinitis alérgica, asma o urticaria.²¹ La IgE total se encuentra elevada hasta en el 74% de pacientes, con valores promedios de 630 UI/ml, y se incrementa más en las recaídas. Las pruebas cutáneas y la IgE específica son positivas en el 40%. En células B de pacientes con SNCM activo se ha encontrado expresión aumentada de CD23 (receptor de baja afinidad de IgE), que correlaciona con los incrementos de ARNm de IL-4, y la producción de IgE.²³

Mientras que la remisión se asocia a estados inmunosupresores como el sarampión y el linfoma de Hodgkin, las recaídas se asocian con procesos infecciosos o alergia o son precedidas por éstos.²⁰ Las endotoxinas o lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, virus, superantígenos y hongos favorecen la activación policlonal de las células B y la sobreproducción de IgE total y específica, por lo que pueden potenciar la sensibilización a alérgenos. El sistema inmune innato percibe los motivos moleculares de los patógenos a través de los receptores tipo *toll* (RTT) iniciando la respuesta inflamatoria e inmune del huésped que lleva a la inmunidad adaptativa antígeno específica. El estímulo por patógenos y alérgenos hace que el factor de necrosis tumoral (FNT) se produzca por fagocitos mononucleares, células T, células *natural killer* (NK), células cebadas y basófilos. Así el FNT interviene en la inmunidad innata y adquirida, en la inflamación aguda ante patógenos y en la respuesta inmune específica, por lo que podría representar el eslabón entre el desencadenamiento de recaídas y la presencia de infección, de alergia o de ambas.²⁴

Además, el FNT estimula la IL-10 y la producción de IgE dependiente de IL-4. Tanto la IL-12 (perfil Th1) como el FNT- α (perfil Th1 y Th2) estimulan la producción de anión superóxido y de peróxido de hidrógeno por células mesangiales, neutrófilos y monocitos, lo que junto con el complemento y otros mediadores inflamatorios favorece la proteinuria.²⁵

Por otro lado, la proteína B7-1 (CD80), coestimuladora de la activación de linfocitos T, que se expresa en células B y otras células presentadoras de antígenos, es inducida en podocitos expuestos a LPS y posiblemente a otros patógenos a través de receptores tipo *toll* (RTT-4/CD14). La inducción de B7-1 en los podocitos modifica su citoesqueleto y su permeabilidad selectiva, por lo que la expresión de B7-1 tiene una correlación directamente proporcional con la gravedad de la proteinuria. Esta inducción depende de factores genéticos, inmunológicos, estrés oxidativo, drogas o toxinas bacterianas. Se ha sugerido que la proteinuria podría ser consecuencia de una respuesta fisiológica exagerada que busca eliminar de la circulación las moléculas asociadas con patógenos y tóxicos.²⁶

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría de México,²⁷ en 40 niños entre 3 y 13 años con SNCM, se comparó la frecuencia con que diversos agentes infecciosos desencadenaban recaídas en 20 niños con enfermedad alérgica coexistente y 20 niños con SNCM sin alergia. En el grupo con enfermedad alérgica se encontraron antecedentes familiares de atopia en el 33.3%, la IgE en remisión fluctuó entre 16 y 184 UI/ml y en recaída entre 20 y 321 UI/ml. Dado el poder sensibilizador de los agentes infecciosos se supuso que la presencia de recaídas era mayor en niños con enfermedad alérgica que en los que no la tenían; sin embargo, las recaídas fueron más frecuentes en el grupo que no tenía alergia (4 vs. 2.5 en un año). Todas las recaídas de ambos grupos se asociaron

a la presencia de patógenos, principalmente infección viral de vías aéreas superiores, sinusitis bacteriana aguda y mononucleosis infecciosa, lo cual apoya la teoría de que la expresión de B7-1 inducida por RTT (patógenos) en podocitos se correlaciona con la proteinuria.²⁶

Dos pacientes sin enfermedad alérgica, pero con IVAS de repetición, se beneficiaron con el uso de inmunostimulantes de origen bacteriano (vacuna bacteriana) y otros dos pacientes con enfermedad alérgica coexistente presentaron remisión del SNCM después de 6 meses de inmunoterapia específica.²⁷

Otras glomerulopatías: Algunos pacientes con glomerulonefritis de diferente etiología o con glomerulosclerosis presentan manifestaciones alérgicas e incrementos de IgE posiblemente por una predisposición genética a la activación policlonal de células B por superantígenos. En ellos, las recaídas nefríticas/nefroticas coinciden con infección o con sintomatología alérgica e incrementos importantes de la IgE.²² Los pacientes terminales con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis peritoneal o hemodiálisis pueden presentar otras manifestaciones de alergia graves (anafilaxia, broncoespasmo o laringoespasma) no relacionadas propiamente a atopia, sino derivadas de la sensibilización a los materiales utilizados en procedimientos terapéuticos, principalmente alergia al látex²⁸ y al óxido de etileno,²⁹ que es un químico utilizado en la esterilización de equipos.

Diagnóstico

En los síntomas reno-urétero-vesicales, cuando se sospecha una asociación con atopia, es útil lo siguiente:

- Al realizar la historia clínica se debe hacer énfasis en los antecedentes familiares y personales de atopia, sobre todo si coexiste una enfermedad alérgica.

- Una clave que sugiere una asociación en la etiopatogenia de la sintomatología urinaria y la alérgica es el inicio simultáneo de ambos cuadros al ingerir determinados alimentos o medicamentos, o la exposición a determinados aeroalérgenos (prueba de supresión y provocación).

- La IgE total suele estar elevada en remisión, pero se eleva aun más con la aparición de los síntomas.

- La remisión y la exacerbación de los síntomas reno-urétero-vesicales y alérgicos generalmente es paralela.

- El análisis de orina mostrará leucocituria, bacteriuria o ambas. Se realizará tinción de leucocitos en orina en busca de eosinófilos.

- La histamina, la triptasa y algunas citoquinas proinflamatorias se encuentran aumentadas en la orina de pacientes con cistitis asociada a enfermedad alérgica.

- Si se sospecha discinesia vesical se recomienda cistouretrografía miccional o ultrasonido vesical en búsqueda de orina residual.

- En casos dudosos se pueden realizar pruebas de provocación intravesical con alérgenos, o bien pruebas de liberación de histamina en biopsias vesicales.

- Si se sospecha asociación con un antígeno alimentario, medicamentoso o aeroalérgico, se realizarán pruebas cutáneas por escarificación con reactivos estandarizados y con alimentos frescos, recordando que éstas pueden desencadenar una recaída de los síntomas renourinarios. Si se sospecha hipersensibilidad retrasada estarán indicadas las pruebas del parche.

- De encontrarse alguna prueba cutánea positiva se recomienda determinar la IgE específica para diagnóstico y monitoreo de recaídas.

- La regresión del cuadro con un tratamiento integral de

medidas de control ambiental, dietas de supresión y uso de antialérgicos, y en algunos casos con inmunoterapia específica, confirmará ampliamente la asociación entre enfermedad alérgica y manifestaciones reno-urétero-vesicales.

- Si se sospecha alergia al látex, la historia clínica de exacerbación de sintomatología al contacto con productos de látex (mangueras, estetoscopios, guantes), prueba cutánea por escarificación positiva, IgE específica elevada o prueba de provocación con parche de guante o manguera de látex, confirmarán el diagnóstico.

- La alergia al óxido de etileno debe sospecharse en pacientes sometidos a diálisis peritoneal en quienes se reutilizan los equipos, y en los que se ha descartado alergia al látex. Se confirmará con prueba cutánea por escarificación y determinación de IgE específica.

Tratamiento

Cuando una enfermedad alérgica coexiste con manifestaciones reno-urétero-vesicales, generalmente se logra el control de ambas, al aplicar medidas de control ambiental, dietas de restricción y antialérgicos. Se realizarán dietas de supresión con alérgeno alimentario comprobado. Se recomendará a los pacientes leer las etiquetas de los alimentos preparados antes de consumirlos, en búsqueda de alérgenos ocultos.³⁰

Los pacientes cuya sintomatología reno-urétero-vesical se asocia constantemente a infecciones, incluyendo recaídas de SNCM sin alergia; así como pacientes con IVU a repetición, se benefician con el uso de inmunostimulantes inespecíficos que disminuyen la frecuencia de recaídas.^{3,27} Los corticosteroides y antihistamínicos alivian los síntomas de la cistitis eosinofílica e intersticial. Se han comunicado casos de enuresis y cistitis que remiten con dietas de eliminación y cromoglicato de sodio.^{4,10,14} Para la cistitis intersticial es particularmente útil la hidroxicina, no sólo por su efecto antihistamínico y ansiolítico, sino por su acción sobre los receptores de serotonina.³¹

Cuando se identifica un aeroalérgico desencadenante se puede probar la hiposensibilización o inmunoterapia específica. En el Instituto Nacional de Pediatría, como ya se mencionó, se han tratado casos seleccionados de niños con SNCM y coexistencia de enfermedad alérgica, con inmunoterapia específica con buenos resultados.²⁷ Tanto el uso de inmunoterapia específica como inespecífica debe estar bajo monitoreo constante, ya que en algunos casos dichos tratamientos exacerban la sintomatología.

Los antihistamínicos, estabilizadores de membrana, por su actividad antiinflamatoria, inmunomoduladora, antioxidante y antiserotonínica se han utilizado en tubulopatías, microhematuria de origen renal y SNCM, logrando reducir la resistencia a esteroides, y la proteinuria, hematuria, aminoaciduria y glucosuria.³² El uso de otros inmunostimulantes como el levamisol ayuda a prolongar las remisiones inducidas por esteroides.³³ Los bloqueantes del FNT- α están dando resultados alentadores en el SNCM.³⁴

En caso de demostrarse alergia al látex se utilizarán guantes de vinilo y materiales sin látex,²⁸ y en el caso de alergia al óxido de etileno, evitar el contacto con material esterilizado con este químico será suficiente para revertir el cuadro.²⁹

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

La autora manifiesta que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Oheling A. Enfermedades alérgicas de las vías urinarias y del riñón. En: *Alergología e inmunología clínica*. Madrid, España. Mc Graw Hill- Interamericana; 1ª pp. 425-31, 1995.
2. Bradley HR, Brenner BM. Azotemia and urinary abnormalities. En: *Harrison's. Principles of internal medicine*. Kasper DL, Fauci SA, Braunwald E, y col. Mc Graw Hill; 16a Ed. pp. 246-52, 2005.
3. Horesh AJ. Allergy and recurrent urinary tract infections in childhood. *Ann Allergy* 36:174-9, 1976.
4. Oggero R, Monti G, Fiz A y col. Atopic dermatitis of infancy and urinary tract infections. *Dermatology* 189:139-41, 1994.
5. López PG, Morfín MB, Munive BL, et al. Frecuencia entre la asociación de dermatitis atópica e infección de vías urinarias en pacientes de edad pediátrica. *Alergia, Asma e Inmunol Pediatr* 6:94-7, 1997.
6. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F y col. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 21:102-8, 2004.
7. Strenstrom C, Ingvarsson L. General illness and need of medical care in otitis prone children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 29:23-32, 1994.
8. Frey C, Obolensky W, Wyss H. Treatment of recurrent urinary tract infections: efficacy of an orally administered biological response modifier. *Urol Int* 41(6):444-6, 1986.
9. Verhagen PC, Nikkels PG, De Jong TP. Eosinophilic cystitis. *Arch Dis Child* 84:344-6, 2001.
10. Yamada T, Murayama T, Mita H y col. Alternate occurrence of allergic disease and an unusual form of interstitial cystitis. *Int J Urol* 5:329-35, 1998.
11. Saban R, Saban MR, Nguyen NB y col. Neurokinin-1 receptor is required in antigen-induced cystitis. *Am J Pathol* 156:775-80, 2000.
12. Batler RA, Sengupta S, Forrestal SG y col. Mast cell activation triggers a urothelial inflammatory response mediated by tumor necrosis factor-alpha. *J Urol* 168:819-25, 2002.
13. Lelong M, Pigeon B. Is immediate allergy the source of hematuria in children. *Arch Fr Pediatr* 46(6):447-8, 1989.
14. Moreno GH, Rodríguez PE, Treviño OL, et al. Enuresis nocturna y su relación con factores etiológicos. *Alergia, Asma e Inmunol Pediatr* 5:123-6, 1996.
15. Lagrue G y Laurent J. Manifestaciones renales d'origine immunoalergique. En: *Allergologie. Medicine Science*. Flammarion, Paris. Edit Charpin JY Vervloet D. 3ª Ed. Pp. 669-702, 1992.
16. Shibasaki T, Ishimoto F, Sakai O y col. Clinical characterization of drug-induced allergic nephritis. *Am J Nephrol* 11:174-80, 1991.
17. Davin JC, Pierard G, Dechenne C, et al. Possible pathogenic role of IgE in Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol* 8(2):169-71, 1994.
18. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis? *Kidney Int* 60:1611-2, 2001.
19. Witting HJ, Goldman AS. Nephrotic syndrome associated with inhaled allergens. *Lancet* 1:542-43, 1970.
20. Meadow SR, Sarsfield JK, Scott DG, y col. Steroid-responsive nephrotic syndrome and allergy: immunological studies. *Arch Dis Child* 56:17-24, 1981.
21. Aron Y, Desmazes-Dufeu N, Matran R y col. Evidence of a strong association between atopy and the HLA class II alleles DR4 and DR7. *Clin Exp Allergy* 26:821-8, 1996.
22. Tain YL, Chen TY, Yang KD. Implications of serum IgE in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 18:1211-5, 2003.
23. Cho BS, Yoon SR, Jang JY y col. Up-regulation of interleukin-4 and CDE23/Fc epsilon-RII in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 13:199-204, 1999.
24. Abbas AK y Lichtman AH. *Citocinas*. En: *Cellular and Molecular Immunology*. Filadelfia. Elsevier Saunders. 5a. Ed. pp:243-74, 2005.
25. Radeke HH, Meier B, Topley N y col. Interleukin 1 and tumor necrosis factor- α induce oxygen radical production in mesangial cells. *Kidney Int* 37:767-75, 1990.
26. Reiser J, Von Gersdorff G, Loos M, et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 113(10):1390-7, 2004.
27. Morfín MB, Bojórquez A, García Caballero R y col. Búsqueda de agentes infecciosos en síndrome nefrótico en niños con enfermedad alérgica coexistente. En el sílabo: Trabajos del IX Foro Anual de Investigación Científica del Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F., 1999.
28. Nettis E, Dambra P, Paradiso MT, y col. Sensitivity to rubber chemicals and latex among hemodialysis patients. *Acta Derm Venereol* 81(6):434-5, 2001.
29. Ebo DG, Bosmans JL, Couttenye MM y col. Hemodialysis-associated anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Allergy* 61(2):211-20, 2006.
30. Morfín MB. Manifestaciones inusuales de alergia a alimentos. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica* 6(3):88, 1997.
31. Minogiannis P, El-Mansoury M, Betances JA y col. Hydroxyzine inhibits neurogenic bladder mast cell activation. *Int J Immunopharmacol* 20:553-63, 1998.
32. Ignatova MS, Moskaleva ES, Kopyleva SD y col. The first experience of using membranotropic agents in the treatment of the nephrotic syndrome. *Ter Arkh* 63(3):1;22-5, 1991.
33. Donia AF, Amer GM, Ahmed HA y col. Levamisole: adjunctive therapy in steroid dependent minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 15:355-8, 2002.
34. Raveh D, Shemesh O, Ashkenazi YJ y col. Tumor necrosis factor-alpha blocking agent as a treatment for nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19(11):1281-4, 2004.

Deficiência de magnésio na resistência à insulina, síndrome metabólica e diabetes mellitus

Magnesium deficiency on insulin resistance, metabolic syndrome and diabetes mellitus



Maria de Lourdes Lima, Columnista Experta de SIIC
Professora, Endocrinologia, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brasil
Olívia Bomfim, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brasil

Abstract

Hypomagnesemia is seldom diagnosed in daily clinical practice. Normal serum levels may be detected even in the presence of intracellular depletion. Magnesium (Mg) is an important metallic co-factor in more than 300 enzymatic reactions, including the tyrosinacinase, in the beta sub-unit of the insulin receptor. Therefore, Mg is fundamental for intracellular signaling of this hormone. An important decrease of the Mg content of the diet favors development of diabetes. On the other hand, a decrease of the Mg levels in patients with diabetes has been observed, besides insulin resistance, arterial hypertension and metabolic syndrome (MS). However, the potential benefits of the replacement of this ion in patients with this disease remain controversial. This article reviews the main papers published regarding these issues: magnesium, insulin resistance, diabetes mellitus and metabolic syndrome, besides reviewing data still unpublished on the prevalence of hypomagnesemia and intracellular depletion of the ion in MS patients.

Key words: magnesium, insulin resistance, diabetes mellitus, metabolic syndrome, hypomagnesemia

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

Resumo

Hipomagnesemia é, em geral, pouco diagnosticada na prática clínica diária. Níveis séricos normais podem ser visto mesmo na presença de grave depleção (*depleción*) intracelular. O magnésio é importante cofator (*cofactor*) metálico de mais de 300 reações enzimáticas, incluindo aquela da tirosina-cinase, na sub-unidade beta do receptor da insulina, fundamental para a sinalização (*señalización*) intra-celular deste hormônio (*hormona*). Uma importante redução do conteúdo do magnésio na dieta favorece o desenvolvimento de diabetes mellitus. Por outro lado, tem sido evidenciada redução dos níveis de magnésio em paciente com diabetes mellitus, resistência à insulina, hipertensão arterial e síndrome metabólica (SM). Entretanto, permanece controverso (*controvertido*) o potencial de benefício da reposição deste íon (*ión*) em pacientes com estas patologias. Este artigo revisa os principais trabalhos publicados relacionando os temas: magnésio, resistência insulínica diabetes mellitus e síndrome metabólica, além (*además*) de tratar de dados ainda (*datos todavía*) não publicados sobre a prevalência de hipomagnesemia e deficiência intra-celular do íon em pacientes com SM.

Palabras clave: magnésio, resistência insulínica, diabetes mellitus, síndrome metabólica, hipomagnesemia

Introdução

A resistência à insulina vem recebendo atenção especial no mundo atual, por desempenhar papel fisiopatológico central no desenvolvimento do diabetes mellitus (DM) tipo 2, hipertensão arterial e síndrome metabólica (SM), que leva a importante morbimortalidade cardiovascular, envolvendo um estado pró-trombótico e pró-inflamatório.¹

Alguns autores vêm estabelecendo correlação entre a deficiência de magnésio (Mg) e a resistência à insulina.^{2,3} Ademais, pesquisas têm demonstrado que a origem da resistência insulínica advém (*proviene*) de uma sinalização defeituosa da insulina, com alterações em enzimas das quais (*en que*) o magnésio é o cofator metálico.^{4,5}

O objetivo deste estudo é fazer uma revisão não sistemática da literatura sobre a correlação entre magnésio, resistência à insulina, diabetes mellitus e síndrome metabólica.

Magnésio

O magnésio é o quarto cátion (*cati3n*) mais abundante no organismo, e o segundo no meio intra-celular.⁶ A maior parte do magnésio corporal (cerca de 2 000 mEq) encontra-se no tecido ósseo (67%) ou partes moles (31%) e apenas 1% está presente no líquido extracelular (LEC),^{7,8} sendo que aproximadamente um terço deste íon está ligado a proteínas. O valor de referência do Mg sérico ou do plasma é similar entre homens e mulheres⁹ e parece haver uma redução progressiva com a idade. Pacientes acima de 65 anos apresentaram níveis séricos mais baixos do que os indivíduos mais jovens no estudo de Barbagallo e col.¹⁰

Apesar de apenas 1% do magnésio corporal total encontrar-se no soro, e em geral é o magnésio sérico o exame utilizado para detectar alterações no seu metabolismo, apesar de muitas vezes os níveis séricos e intra-celulares estarem dissociados.¹¹ A ressonância nuclear magnética espectroscópica (RNM P) é o exame padrão ouro para dosagem (*determinaci3n*) do magnésio (VR: 100 - 300 nM). Os eletrodos íon-seletivo magnésio específico permitem a medida do magnésio extra-celular com maior precisão que o Mg total, detectando deficiências sub-clínicas do Mg,¹⁰ mas não são acessíveis na prática clínica. A espectrofotometria de absorção atômica reflete melhor as

Recepción: 13/6/2007 - Aprobación: 15/3/2008

Primera edición, www.siic.salud.com: 19/3/2008

Enviar correspondência a: Maria de Lourdes Lima, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, 41820-190, Salvador, Brasil
mlourdeslima@hotmail.com

concentrações do íon, do que os métodos colorimétricos e de química seca habitualmente utilizados.¹²

Os principais órgãos envolvidos no metabolismo do magnésio são intestino e rins (*riñones*). Assim, no plasma, a concentração do Mg é mantida por um equilíbrio entre a absorção intestinal (primariamente pelo intestino delgado) e a excreção renal, sendo que embora (*aunque*) os rins filtrem 70 a 80% do magnésio, apenas cerca de 2 a 3% da carga é excretada.¹³

Apesar do metabolismo do magnésio ser rigidamente controlado, não existe hormônio considerado principal em sua regulação. Existem apenas evidências de que alguns hormônios e fatores podem influir sobre o controle do magnésio, tais como hormônio paratireoideiano (PTH), vitamina D3, aldosterona, calcitonina, hormônio antidiurético (ADH) e insulina.⁷⁻⁹

A insulina facilita a entrada do magnésio nos tecidos insulino-sensíveis,^{14,15} o que torna plausível a hipótese de que pacientes com resistência periférica à insulina apresentem níveis intra-celulares do íon mais baixo que a população geral. O mecanismo pelo qual ocorre esta facilitação da entrada do Mg na célula ainda (*todavía*) não está claro.

Como parte integrante das reações que envolvem o trifosfato de adenosina (ATP), o magnésio desempenha um papel essencial em mais de 300 reações enzimáticas e processos de transporte como a síntese de proteínas, DNA, RNA, transporte da glicose através das membranas, sistemas enzimáticos que envolvem a oxidação da glicose, e todas as reações de fosforilação e troca de energia, essenciais à ação insulínica, dentre outros processos orgânicos.^{9,13}

Magnésio, resistência insulínica e síndrome metabólica

Em 1987, Quame et al., demonstraram *in vitro* que o baixo conteúdo de magnésio eritrocitário per se podia aumentar a viscosidade da membrana celular, sugerindo que este mecanismo poderia prejudicar a interação da insulina com seu receptor na membrana plasmática.⁷ É sabido que a resistência à insulina ocorre em função de um defeito na sinalização intra-celular deste hormônio. O receptor da insulina é uma glicoproteína tetramérica, com duas sub-unidades α e duas sub-unidades β , com atividade tirosinacínica intrínseca. Após a sua ligação com o receptor nos tecidos insulino-sensíveis, ocorre a fosforilação das sub-unidades β do receptor da insulina, onde o magnésio atua como co-fator metálico da tirosina-cinase. Daí uma cascata de eventos com ativação (*activación*) do substrato do receptor da insulina vai acontecer, ativando a via da PI3 Kinase, culminando com a translocação do GLUT 4 para a membrana celular, e transporte da glicose para dentro da célula, por difusão facilitada^{16,17} (Figura 1).

Guerrero Romero encontrou numa população de 192 pacientes com síndrome metabólica, 65.6% de indivíduos com hipomagnesemia, comparado com 4.9% no grupo controle.¹⁸ Os mesmos autores em outro estudo demonstraram associação entre níveis baixos de magnésio e redução do HDL independente da glicemia.¹⁹

Em dados ainda não publicados encontramos numa população de 72 pacientes com síndrome metabólica sem diabetes mellitus 23.2% de indivíduos com hipomagnesemia e redução do magnésio linfocitário em 64.9%. A média do magnésio plasmático e linfocitário foi significativamente mais baixa do que numa população de doadores de sangue saudáveis: 1.81 ± 0.18 x 2.43 ± 0.43 mg/dl ($p < 0.001$) no plasma, e nos linfócitos 0.98 ± 0.55 x 1.67 ± 0.64 mcg/mg de proteína ($p < 0.001$).

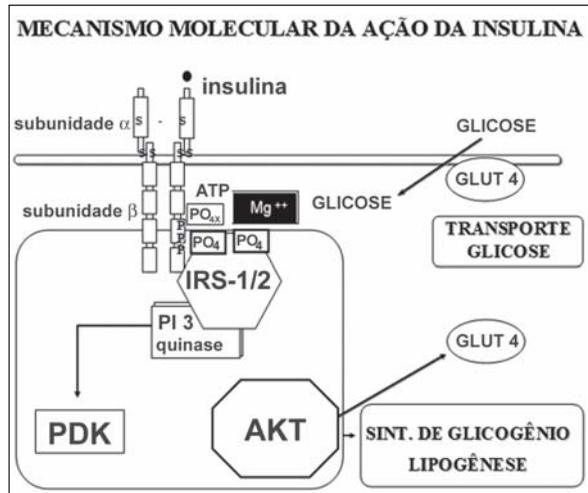


Figura 1. Mecanismo molecular de ação da insulina.

Huerta e col. constataram que as crianças obesas apresentaram insulina de jejum e HOMA-IR mais altos e um QUICKI ($p < 0.001$) mais baixo do que as crianças magras. Além disso, crianças obesas tinham triglicerídeos, colesterol total e o LDLc mais altos e o HDLc mais baixo além de uma concentração sérica de Mg mais baixo, bem como havia (*así como existía*) uma ingestão menor do magnésio. Observou ainda correlação inversa do Mg sérico com a insulina de jejum (*ayunas*) e com a adiposidade; assim como a ingestão de Mg esta inversamente correlacionada com o HOMA-IR ($p = 0.002$) e positivamente relacionado com o QUICKI ($p = 0.002$), o que mostra a importância da avaliação deste cátion divalente (*bivalente*) em qualquer faixa etária (*etaria*) em que exista obesidade, diabetes ou resistência à insulina.²⁰

Magnésio e diabetes

Nos Estados Unidos, 25% a 39% dos pacientes com diabetes têm hipomagnesemia. Em estudo anterior observamos através da análise de uma população de 124 pacientes com DM tipo 2 (DM2) descompensados, que hipomagnesemia esteve presente em 47% dos pacientes com DM2 descompensados e déficit intra-mononuclear em 31.1%.¹¹

Em outro estudo, em 27 pacientes com DM2 descompensados observamos hipomagnesemia em 75% dos pacientes e magnésio intracelular baixo em 30.8%. Taxas tão elevadas (a frequência de hipomagnesemia na população geral é de 8%) podem ser justificadas pela descompensação glicêmica, fator de inclusão dos pacientes no estudo. Observamos ainda correlação inversa do magnésio linfocitário com IMC e HbA_{1c}, além de uma tendência a correlação negativa com o HOMA ir, marcador de resistência insulínica.²¹

Humphries e col. tentando demonstrar se a ingestão de Mg na dieta estava associada com a sensibilidade à insulina ou pressão sanguínea em uma amostra de 179 adultos jovens negros norte-americanos não diabéticos, averiguou que havia uma correlação negativa significativa entre a ingestão total de Mg na dieta e a quantidade do nível de insulina medido durante um teste de tolerância à glicose oral ($r = -0.13$; $p < 0.05$).²²

Estudos sugerem que a deficiência de magnésio é forte preditor para o desenvolvimento de diabetes.²³ Num braço (*grupo*) do Womens Health Studt (WHS), observou-se que quanto maior a ingestão de magnésio, menor a incidência de diabetes na população prospectivamente estudada, especialmente nas mulheres com sobrepeso.²⁴

Tabela 1. Ingestão individual recomendada do magnésio de acordo com a idade e situação fisiológica.

	LACTENTES	HOMENS	MULHERES	GRAVIDEZ
MAGNÉSIO (mg/dia)	0-6 meses: 30 mg/dia*	9-13 anos: 240 mg/dia	9-13 anos: 240 mg/dia	d»18 anos: 400 mg/dia
	6-12 meses: 75 mg/dia*	14-18 anos: 410 mg/dia	14-18 anos: 360 mg/dia	19-30 anos: 350 mg/dia
		19-30 anos: 400 mg/dia	19-30 anos: 310 mg/dia	31-50 anos: 360 mg/dia
	CRIANÇAS 1-3 anos: 80 mg/dia	31-50 anos: 420 mg/dia	31-50 anos: 320 mg/dia	LACTAÇÃO d» 18 anos: 360 mg/dia
	4-8 anos: 130 mg/dia	51-70 anos: 420 mg/dia	51-70 anos: 320 mg/dia	19-30 anos: 310 mg/dia
		> 70 anos: 420 mg/dia	> 70 anos: 320 mg/dia	31-50 anos: 320 mg/dia

Este quadro apresenta as cotas dietéticas recomendadas (*Recommended Dietary Allowances* [RDA]) e as ingestões adequadas (*Adequate Intakes* [AI]) quando seguidas de asterisco (*). Fonte: *Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes*. Washington, DC, National Academy Press, 2000. Modificado.²⁰

Reposição do magnésio: como, quando e em quem deve ser feita

A ingestão diária recomendada do magnésio varia de acordo com o sexo e a idade (Tabela 1).²⁰ Existem vários estudos que avaliaram o efeito da reposição do magnésio em pacientes com DM e poucos em pacientes com síndrome metabólica, com resultados controversos, a prescrição varia de 200 a 400 mg do mineral quelado, com uma média de 320 mg/dia.²⁵

A reposição quando indicada pode ser feita através de sais (cloreto de magnésio, óxido de magnésio), entretanto, a administração do magnésio quelato, promove melhor absorção com menos efeitos colaterais, como diarreia e epigastralgia, comumente observado com o óxido de magnésio.²⁶

Observamos em um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, em 124 pacientes com DM descompensado, que a reposição de Óxido de Magnésio 1 800 mg/dia por 30 dias melhorou os níveis de frutosemina, enquanto 900 mg/dia não demonstrou ser eficaz.¹¹ Rodríguez Morán, avaliando 63 pacientes com DM e hipomagnesemia observaram que a administração oral diária de 2.5 g de MgCl₂ (cloreto de magnésio) restaurou a concentração sérica de Mg, diminuiu o HOMA-IR, reduziu o nível da glicose de jejum e da HbA_{1c} destes pacientes.²⁷

Em 2004, Guerrero Romero e col., através de um ensaio clínico, duplo-cego (*doblo ciego*), randomizado, controla-

do por placebo, que durou 3 meses e analisando indivíduos que não eram diabéticos, mas que tinham resistência insulínica (HOMA-IR \geq 3.0) e hipomagnesemia (Mg sérico \leq 0.74 mmol/l), constatou que a suplementação oral diária de 2.5 g de MgCl₂ melhorou a sensibilidade à insulina nestes pacientes, avaliada através do HOMA-IR; bem como reduziu os níveis de glicose e insulina quando comparados com placebo. A suplementação de Mg, ao comparar os dois grupos, demonstrou ainda melhorar o perfil lipídico, reduzindo o nível dos triglicérides, do colesterol total e do LDLc e aumentou o nível de HDLc.²⁸

Os resultados entretanto são controversos e de difícil comparação, já que as doses de reposição e a duração do tratamento

variavam muito entre os estudos. Numa metanálise recente de estudos randomizados duplo-cego, Song e col. observaram que a reposição do magnésio em diabéticos reduziu a glicemia e aumentou os níveis do HDL colesterol, entretanto os efeitos não foram consistentes a longo prazo, já que os níveis da HbA_{1c}, não caíram (*se redujeron*) significativamente. Entretanto, alguns estudos tiveram duração de 30 dias, o que dificulta a avaliação (*evaluación*) da HbA_{1c} como alvo do tratamento.²⁵

A Associação Americana de Diabetes (ADA), recomenda a sua suplementação do magnésio em pacientes com diabetes apenas naqueles (*en aquellos*) com deficiência comprovada, ou em grande risco de desenvolvê-la,²⁹ não havendo ainda posicionamento oficial no que diz respeito a pacientes com resistência à insulina e síndrome metabólica.

Apesar das evidências de que a reposição do magnésio possa ser útil na prevenção da síndrome metabólica e das suas seqüências mais relevantes, o diabetes mellitus e a doença cardiovascular, mais estudos são necessários para que se possa recomendar o uso rotineiro nos pacientes com as referidas patologias.

Acreditamos que o rastreamento deve ser feito (*realizado*) nestes indivíduos e a reposição com o magnésio quelato deva ser feita naqueles em que a deficiência seja comprovada, estimulando um consumo adequado na dieta.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

Las autoras manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA e col. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation* 112:2735-52, 2005.

2. Guerrero Romero F, Rodríguez Morán M. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 26:147-51, 2003.

3. Barbagallo M, Domínguez L, Galioto A, Ferlisi A,

Cani C, Malfa L, e col. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol Aspects Med* 24:39-52, 2003.

4. Roith D, Zick Yehiel. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance.

Diabetes Care 24:588-97, 2001.

5. Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Mag Res* 17:126-136, 2004.

6. Reinhart R. Magnesium metabolism. *Arch of Int Med* 148:2415-20, 1988.

7. Quame GA, Dirks JH. Magnesium metabolism. In: Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG, editors. *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. 4 th ed. New York: McGraw-Hill, vol.II, pp. 297-316, 1987.

8. Rude RK. Physiology of magnesium metabolism and the important role of magnesium in potassium deficiency. *Am J Cardiol* 63:31-4, 1989.

9. Paolisso G, Scheen A, D'Onofrio F, Lefèbvre P. Magnesium and glucose homeostasis. *Diabetologia* 33:511-4, 1990.

10. Barbagallo M, Dominguez L. Magnesium metabolism in type 2 diabetes, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch Biochem Biophys* 458:40-7, 2007.

11. Lima ML, Cruz T, Pousada JC, Rodrigues LE, Barbosa K, Canguçu V. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21:682-6, 1998.

12. Wills M, Sunderman F, Savory J. Methods for the estimation of serum magnesium in clinical laboratories. *Magnesium* 5:317-27, 1986.

13. Suki, WN. Distúrbios do metabolismo do magnésio. In: Goldman L & Ausiello D, Cecil editors. *Tratado de Medicina Interna*. 22ª edição. Rio de

Janeiro: Elsevier, pp. 810-11, 2005.

14. Romani A, Matthews VD, Scarpa A. Parallel stimulation of glucose and Mg accumulation by insulin in rat hearts and cardiac ventricular myocytes. *Circ Res* 86:326-33, 2000.

15. Hwang DL, Yen CF, Nadler JL. Insulin increases intracellular magnesium transport in human platelets. *J Clin Endocrinol Metab* 76:549-53, 1993.

16. Takaya J, Higashino H, Miyazaki R, Kobayashi Y. Effects of insulin and insulin like growth factor-1 on intracellular magnesium of platelets. *Exp Mol Pathol* 65:104-9, 1988.

17. Saad MJ. Molecular mechanisms of insulin resistance. *Brazilian J Med Res* 27:941-57, 1994.

18. Guerrero Romero F, Rodríguez Morán M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Acta Diabetol* 39:209-13, 2002.

19. Guerrero Romero F, Rodríguez Morán M. Hypomagnesemia is linked to low serum HDLcholesterol irrespective of serum glucose values. *J Diabetes Complications* 14:272-6, 2000.

20. Huerta MG, Roemmich JN, Kington ML, Bovbjerg VE, Weltman AL, Holmes VF e cols. Magnesium deficiency is associated with insulin resistance in obese children. *Diabetes Care* 28:175-81, 2005.

21. Lima ML, Pousada J, Barbosa C, Cruz T. Deficiência de magnésio e resistência à insulina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab* 49:969-73, 2005.

22. Humphries S, Kushner H, Falkner B. Low dietary

magnesium is associated with insulin resistance in a sample of young, nondiabetic black americans. *Am J Hypertens* 12:747-56, 1999.

23. Kao WH, Folsom R, Nieto FJ, Watson RL, Brancati FL. Serum and dietary magnesium and the risk of type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis risk in community study. *Arch Intern Med* 159:2151-59, 1999.

24. Song Y, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 28:1438-44, 2005.

25. Song Y, Heş K, Levitan EB, Manson JE, Liu S. Effects of magnesium supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabetic Medicine* 23:1050-6, 2006.

26. Ashmead HDW. *Nutrição & Minerais aminoácidos quelatos*. 2ª ed. São Paulo (Brasil), Attar Editorial pp. 43-62, 1996.

27. Rodríguez Morán M, Guerrero Romero F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 26:1147-51, 2003.

28. Guerrero Romero F, Támez Pérez HE, González González G, Salinas Martínez AM, Vilarreal Montes J e col. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Metab* 30:253-9, 2004.

Estado actual del tratamiento quirúrgico de la valvulopatía aórtica con prótesis mecánicas

Aortic valve disease and current state of the surgical management with mechanical prostheses



Salvatore Di Stefano, Columnista Experto de SIIC
Adjunto Servicio Cirugía Cardiovascular, Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

Nuria Arces, MD, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España
Juan Bustamante, MD, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

Javier López, MD, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España
Santiago Flórez, MD, PhD, Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Valladolid, España

Alberto San Román, MD, PhD, FESC, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

Abstract

Cardiac valvular surgery has evolved significantly over the past 50 years. The pioneers of cardiac surgery defined the desired characteristics for valve substitutes in the early 1960's: hemodynamic efficiency, durability, ease and reproducibility of the technical insertion, biocompatibility to decrease complications related to anticoagulation and valve thrombosis and finally, the prospect of improving the patient's overall quality of life. Mechanical prostheses are an example of how these advances have resulted in considerable progress, especially with the use of pyrolytic carbon and mechanical design, with mono or bi-leaflets valves. The aim of this article is to analyze the current state of aortic valve disease and its surgical management with mechanical prostheses. We have also reviewed the most interesting articles in an attempt to define as accurate as possible what we have achieved in terms of clinical outcomes, morbidity and mortality.

Key words: cardiac surgery, aortic stenosis, aortic regurgitation, valve prosthesis, thromboembolism



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

Introducción

La enfermedad valvular aórtica constituye en la actualidad una de las más importantes enfermedades cardíacas. A pesar de la drástica reducción de la enfermedad reumática y su consiguiente cardiopatía valvular en los países más desarrollados, el número de pacientes con enfermedad de la válvula aórtica no ha disminuido. Este hecho es fácilmente explicable por el importante aumento de la esperanza de vida y, por tanto, de la enfermedad degenerativa senil, proceso evolutivo generalizado que se manifiesta a nivel del corazón por fibrosis y calcificación progresiva de los velos valvulares. En forma paralela, los avances en los métodos diagnósticos no invasivos y el mejor conocimiento de la historia natural de la cardiopatía valvular han definido de manera precisa el tipo de pacientes que se benefician de la cirugía y el momento más idóneo para realizarla. Las dudas iniciales surgidas en cuanto

Resumen

La cirugía valvular cardíaca ha evolucionado notablemente en las últimas décadas. Mucho se ha trabajado para alcanzar los objetivos definidos por los pioneros de la cirugía cardíaca en los años '60: eficacia hemodinámica, durabilidad, facilidad y reproducibilidad de la técnica quirúrgica, biocompatibilidad para minimizar los problemas relacionados con la anticoagulación y la trombosis valvular y, finalmente, la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Las prótesis mecánicas constituyen un claro ejemplo de cómo estos progresos se han hecho realidad, sobre todo con la utilización del carbón pirolítico y con las modificaciones en los diseños mecánicos, tanto monodisco como bidisco. El objetivo de este artículo es ofrecer un análisis de la situación actual de la valvulopatía aórtica y de su tratamiento quirúrgico con las prótesis mecánicas. Hemos realizado además una revisión de los artículos más interesantes para definir con la mayor exactitud posible qué estamos ofreciendo a un paciente en términos de morbimortalidad cuando indicamos una sustitución valvular aórtica por una prótesis mecánica.

Palabras clave: cirugía cardíaca, estenosis aórtica, insuficiencia aórtica, prótesis valvular, tromboembolismo

al manejo quirúrgico de pacientes de edad avanzada han desaparecido. Son numerosas las citas bibliográficas sobre cirugía cardíaca en enfermos ancianos, algunas en pacientes octogenarios, con resultados en cuanto a morbilidad y mortalidad que justifican plenamente la opción quirúrgica a esas edades.¹

Definición y clasificación de la valvulopatía aórtica

Desde un punto de vista etiológico la valvulopatía aórtica puede estar ocasionada por factores genéticos, agentes infecciosos, traumatismos, sustancias químicas, calcificaciones y anomalías congénitas. Normalmente se produce como consecuencia de la acumulación de depósitos de calcio (proceso de osificación endocondral) en una válvula susceptible por un ligero deterioro estructural congénito. A medida que el calcio se va incorporando a la válvula, ésta sufre un proceso de transformación, haciéndose más gruesa y rígida, hasta llegar a perder su funcionalidad.

En las últimas actualizaciones —de agosto de 2006— de las guías para el manejo de los pacientes con enfermedad valvular cardíaca de la *American Heart Association* y la

Recepción: 15/8/2007 - Aprobación: 4/2/2008
Primera edición, www.siicsalud.com: 23/2/2008

Enviar correspondencia a: Salvatore Di Stefano. Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Clínico Universitario., 47005, Valladolid, España
sdst@atenet.edu

American College of Cardiology Foundation,² se mantiene la tradicional clasificación de estenosis e insuficiencia aórtica, si bien se modifican y actualizan algunos parámetros, como por ejemplo el área valvular que define la gravedad de la lesión, que pasó de ser menor de 0.75 a 1 cm². Lo mismo ocurre con el gradiente medio transvalvular, que se considera como expresión de estenosis grave a partir de los 40 mm Hg (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Clasificación de la estenosis aórtica.

Estenosis aórtica			
Indicador	Leve	Moderada	Grave
Velocidad del jet (m/s)	< 3.0	3.0 - 4.0	> 4.0
Gradiente medio (mm Hg)	< 25	25 - 40	> 40
Área valvular (cm ²)	> 1.5	1.0 - 1.5	< 1.0
Índice área valvular (cm ² /m ²)			< 0.6

Indicaciones quirúrgicas de la enfermedad valvular aórtica

Las indicaciones de clase I (beneficios del procedimiento mayores que los riesgos, por lo que la intervención debería siempre ser realizada) para la estenosis aórtica incluyen:

- Pacientes sintomáticos con estenosis aórtica grave.
- Pacientes con estenosis grave que se someten a otro tipo de cirugía cardíaca.
- Pacientes con estenosis aórtica grave y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) con fracción de eyección (FE) < 50%.

Las indicaciones de clase I para la insuficiencia aórtica incluyen:

- Pacientes sintomáticos con insuficiencia grave, independientemente de la función sistólica del VI.
- Pacientes asintomáticos con insuficiencia crónica grave y disfunción sistólica del VI con FE < 50%.
- Pacientes con insuficiencia crónica grave sometidos a otro tipo de cirugía cardíaca.

Tabla 2. Clasificación de la insuficiencia aórtica.

Insuficiencia aórtica			
	Leve	Moderada	Grave
Cualitativa			
Grado angiográfico	1+	2+	3-4+
Jet Doppler color	Central, < 25% LVOT	> ligero No signos de IAo grave	Central > 65% LVOT
Doppler vena contracta	< 0.3	0.3-0.6	> 0.6
Cuantitativa			
Volumen regurgitación (ml/latido)	< 30	30-59	≥ 60
Fracción regurgitación (%)	< 30	30-49	≥ 50
Área orificio de regurgitación (cm ²)	< 0.10	0.10-0.29	≥ 0.30
Criterio esencial adicional			
Tamaño VI			Aumentado

Tratamiento quirúrgico

Sobre la base de las etiologías más habituales (degenerativa senil y reumática) es característico encontrar durante la cirugía una importante fibrosis y calcificación del tejido valvular y del anillo aórtico, lo cual hace muy improbable y compleja la reparación y conservación valvular y prácticamente restringe las indicaciones del tratamiento quirúrgico conservador de la válvula aórtica a

aquellos casos de insuficiencia por dilatación del anillo con válvula morfológicamente normal.

Partiendo de esta premisa, a la hora de plantearnos una sustitución valvular, tenemos dos opciones principales, cada una de ellas con sus ventajas e inconvenientes.

Prótesis biológica: Presenta la ventaja de eliminar o reducir al mínimo la necesidad de anticoagulación del paciente, pero tiene una durabilidad limitada en el tiempo, variable que depende del material y animal de procedencia (pericardio bovino, válvula aórtica porcina).

Prótesis mecánica: Existen dos tipos, de acuerdo con su estructura: monodisco y bidisco. Actualmente están fabricadas de carbón pirolítico. Su principal ventaja es la ausencia de disfunción estructural, por lo que está preparada para funcionar durante todo el ciclo de vida del paciente. Tiene como principal inconveniente que requiere un régimen de anticoagulación indefinido en el tiempo.

A pesar del considerable aumento del número de pacientes ancianos intervenidos y de una cierta tendencia progresiva del porcentaje de bioprótesis implantadas, las prótesis valvulares mecánicas mantienen su predominio sobre las biológicas. Se estima que en la actualidad, a nivel mundial, el 60% al 65% de las prótesis implantadas son mecánicas, si bien se aprecian diferencias importantes según los países de referencia, como por ejemplo en Japón, donde las válvulas mecánicas representan aproximadamente el 90% del mercado.³

En relación con la elección del tipo de prótesis más adecuada para cada paciente, una interesante y reciente revisión de Rahimtoola y col.⁴ nos ofrece información comparativa de los más relevantes estudios aleatorizados y no aleatorizados en pacientes adultos portadores de válvulas cardíacas protésicas aprobadas por la FDA y con seguimiento superior a los 12 años,^{5,6} de cuyas conclusiones exponemos el siguiente resumen.

Prótesis mecánicas

- No hay evidencia de que las variaciones de diseño entre las diferentes prótesis mecánicas influyan en una mejora de los resultados.

- El riesgo de deterioro o disfunción estructural es prácticamente inexistente.

- Los mayores inconvenientes de las prótesis mecánicas se relacionan con la terapia anticoagulante y el riesgo de sangrado.

- Con buena anticoagulación, en una prótesis mecánica el riesgo de complicaciones tromboembólicas es similar al de una bioprótesis sin anticoagulación.

Prótesis biológicas

- No está claramente demostrada la superioridad de un tipo concreto de prótesis, si bien en seguimientos a muy largo plazo parece que las pericárdicas ofrecen mayor durabilidad que las porcinas.

- El deterioro estructural se inicia a los 8 años en las implantadas en posición aórtica.

- La degeneración tisular se inicia más tempranamente en los pacientes más jóvenes.

- Los mayores inconvenientes son la disfunción estructural y la consiguiente necesidad de reoperación.

La elección de uno u otro tipo de prótesis carece de influencia en cuanto a la mortalidad hospitalaria. La mortalidad después de un implante de una prótesis cardíaca está fuertemente relacionada con la edad del paciente en el momento de la cirugía y con las comorbilidades asociadas. En base a las consideraciones expuestas los autores resumen

mediante un algoritmo los diferentes pasos a considerar a la hora de elegir un tipo de prótesis (Figura 1).

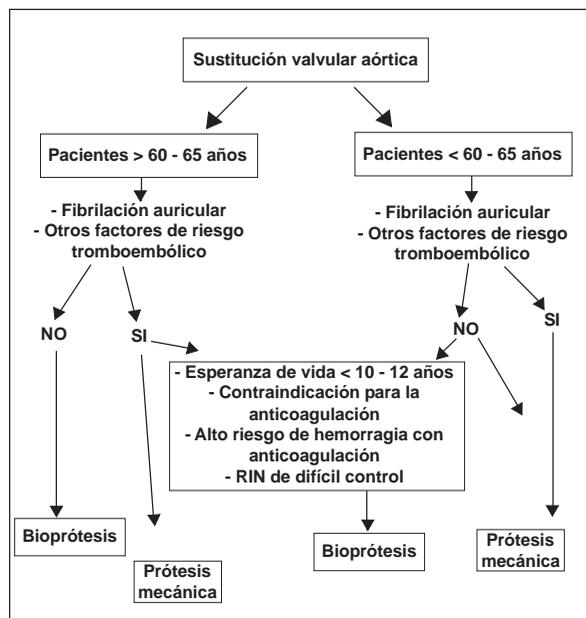


Figura 1. Algoritmo de la elección protésica en la cirugía valvular aórtica.

Prótesis mecánicas

Evolución histórica

La evolución de las prótesis mecánicas cardíacas supone un apasionante y largo recorrido dirigido al desarrollo y perfeccionamiento de un dispositivo aparentemente simple en su concepto y cuya meta es suplir sin limitaciones una válvula nativa. Innovaciones tecnológicas basadas en complejos estudios de bioingeniería se traducen en variaciones en su diseño y optimización de su comportamiento, sin llegar por el momento a la prótesis "ideal".⁷ Las prótesis mecánicas cardíacas, en sus orígenes denominadas "artificiales", de acuerdo con su estructura se clasifican en *jaula* (con bola o disco lenticular) y *disco* (monodisco lenticular simple o disco lenticular bivalva). Según la bibliografía, la primera prótesis valvular documentada fue la válvula modelo *jaula-bola* desarrollada por Charles Hufnagel en 1947. Este tipo de prótesis fue colocada con el corazón latiendo en la aorta torácica descendente de un paciente con insuficiencia aórtica, el 11 de septiembre de 1952. En lo que respecta a las prótesis estrictamente cardíacas, su desarrollo se inicia junto con la circulación extracorpórea. La primera prótesis mecánica comercializada fue la de Starr-Edwards, implantada por primera vez en 1960. Siguió varios diseños, con materiales distintos, en los que sustituía la bola enjaulada por una lenteja o disco, pero inicialmente todas eran de flujo lateral. La limitación –desde el punto de vista hemodinámico– que esta modalidad de flujo excéntrico suponía, dio paso al diseño de nuevos modelos, del tipo de disco oscilante, con flujos más centrales, y al cambio de materiales hasta llegar al carbón pirolítico. Estas características constituyen la base de prácticamente la totalidad de las prótesis actuales (Tabla 3).

Resultados hemodinámicos

El comportamiento hemodinámico, en cuanto a su máxima aproximación a las válvulas naturales de las prótesis cardíacas, constituye el principal referente para su implante.

Como hemos visto anteriormente, aunque las prótesis monodisco han tenido un papel de extraordinaria relevancia en la cirugía cardíaca, en las últimas dos décadas su

papel se ha visto ensombrecido por las sucesivas generaciones de prótesis bidisco, por lo que quedaron relegadas a un segundo plano. En cualquier caso, debido a la variabilidad de los resultados publicados y las dificultades para una correcta valoración, resulta difícil demostrar de manera categórica la superioridad de un diseño con respecto a otro.

Recientemente se publicó un estudio interesante –cuyo principal factor limitante es el relativamente reducido número de pacientes– que establece la relación existente entre los gradientes ecocardiográficos transprotésicos medio y pico, en reposo y tras ejercicio máximo, y el área valvular eficaz expresada como índice de orificio valvular efectivo. Estos parámetros de comportamiento hemodinámico establecen una relación exclusiva con el tamaño de la prótesis, relegando a un papel menor el diseño de éstas. Los resultados no ofrecen diferencias significativas, si bien en números pequeños (< 25 mm) es apreciable una tendencia favorable, en cuanto a su hemodinámica, las bidisco sobre las de disco único, presentan gradientes inferiores (19.9 ± 7.2 mm Hg *versus* 25.6 ± 6.3 ; $p = 0.01$).⁸ Esta misma tendencia es reflejada por un estudio de De Gaetano, en el que se comparan las prótesis bidisco con modelos monodisco y biológicas y en el que se sugiere que para números pequeños (19, 21, y 23) las prótesis bivalvas son superiores hemodinámicamente a los otros dos diseños, ya que los gradientes medios son menores.⁹

La valoración ecocardiográfica de una válvula protésica mediante gradientes y área no es tarea fácil y los resultados están sujetos a una amplia variabilidad, resultado de numerosos factores de diferente índole. Por este motivo no es infrecuente el encontrar, al revisar la bibliografía al respecto, datos que oscilan dentro de amplios márgenes. En este sentido, y en el caso concreto de la enfermedad valvular estenótica, el mayor acercamiento a la valoración hemodinámica "real" de un dispositivo valvular es el grado de regresión de masa ventricular izquierda que sigue a la cirugía.

Resultados clínicos

Mortalidad hospitalaria

No hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad temprana (primeros 30 días) comparando diseños protésicos diferentes. Los porcentajes varían entre 2.3%, 3.8% y 5.5% para las prótesis bidisco Bicarbon, ATS y Carbomedics, respectivamente,¹⁰⁻¹² y el 2.6% de mortalidad hospitalaria de nuestra serie, con la monodisco Omnicarbon.¹³

Tabla 3. Resumen de las más importantes prótesis mecánicas.

Década	Prótesis	Material	Hemodinámica	Estructura
'60	Starr-Edwards	Plástico	Flujo lateral	Jaula-bola
	Bjork-Shiley	Stellite Carbón pirolítico	Flujo central	Monodisco
'70	Kay-Shiley	Stellite	Flujo lateral	Jaula-disco
	Gott-Dagget	Carbón - Silicona	Flujo central	Bivalva
	Lillehei-Kaster	Titanio	Flujo central	Monodisco
	OmniScience	Titanio	Flujo central	Monodisco
	Medtronic-Hall	Carbón pirolítico	Flujo central	Monodisco
'80	St. Jude	Titanio	Flujo central	Bivalva
	Omnicarbon	Carbón pirolítico	Flujo central	Monodisco
'90	Carbomedics	Carbón pirolítico	Flujo central	Bivalva
	ATS	Carbón pirolítico	Flujo central	Bivalva
	Bicarbon	Carbón pirolítico	Flujo central	Bivalva

Supervivencia

Prácticamente en la totalidad de las series estudiadas con enfermos portadores de prótesis valvulares mecánicas y 10 años de seguimiento las tasas de supervivencia son superiores al 60%.

Nuestro grupo publicó en 2005 los resultados con la válvula mecánica monodisco Omnicarbon tras un período de seguimiento de 10 años, con cifras de supervivencia actuarial del $79.4 \pm 3.9\%$.¹³ Abe y col., con este mismo modelo de prótesis y tras los mismos años de evolución, encontraron resultados muy similares (supervivencia 77.6%).¹⁴

Las diferencias observadas son mínimas entre los diferentes modelos bidisco. En un reciente estudio prospectivo aleatorizado, con un seguimiento a 10 años,¹¹ las prótesis bidisco CarboMedics y St. Jude presentaron resultados clínicos similares en cuanto a complicaciones a largo plazo, con supervivencia a los 10 años del 66.4% y 64.7% ($p = 0.94$), respectivamente.

Asumiendo las limitaciones de tipo estadístico, el análisis de resultados hemodinámicos y clínicos confirma lo complicado de demostrar la superioridad del diseño bidisco sobre el monodisco. En cualquier caso, y a nivel práctico, el implante de las prótesis bidisco se ha impuesto de modo claro. Si analizamos gráficamente la tendencia del número de válvulas implantadas en nuestra institución en la última década, en función de su diseño, tras 3 años de escasas diferencias entre las líneas que representan cada modelo (monodisco y bidisco) es perceptible una clara separación y divergencia a favor de las bidisco, que alcanza su máxima expresión en el quinto año, manteniéndose posteriormente de una manera bastante estable el paralelismo entre líneas, y por tanto el importante predominio de las prótesis valvulares con dos hemidiscos sobre las de disco único.

Tromboembolismo y hemorragia

El principal problema relacionado con las prótesis mecánicas es su capacidad trombogénica y por tanto la predisposición a generar trombos. El contacto de la sangre con la superficie protésica desencadena por un lado la activación intrínseca del sistema de coagulación y, por otro, la adhesión plaquetaria mediada por complejos glucoproteicos. Aunque el carbón pirólitico posibilita una reducción del estímulo procoagulante y proagregante, no se ha eliminado el problema de manera definitiva. El material trombótico así generado puede dificultar la movilidad del disco o de los hemidiscos provocando disfunción protésica, o bien desprenderse y emigrar en forma de eventos embólicos. La neutralización de este potencial tromboembólico hace necesario mantener terapia anticoagulante oral con dicumarínicos de por vida. Por este motivo, la valoración de los resultados de una prótesis mecánica incluye un análisis de los fenómenos tromboembólicos, así como de los accidentes hemorrágicos relacionados con la anticoagulación.

Estudios previos mostraron en su experiencia a largo plazo con las prótesis bidisco que a los 10 años de la cirugía están libres de tromboembolismo entre el 77% y el 94.2% de los pacientes.¹⁵ En el caso concreto del modelo ATS Medical, bivalva de última generación, el porcentaje linealizado fue de 1.1% paciente/año para episodios tromboembólicos y de 0.5% para sangrados mayores tras seguimientos superiores a 10 años.¹¹

Indudablemente son muchos los factores que influyen en el control de los eventos tromboembólicos. La individualización y la precocidad del tratamiento se identifica-

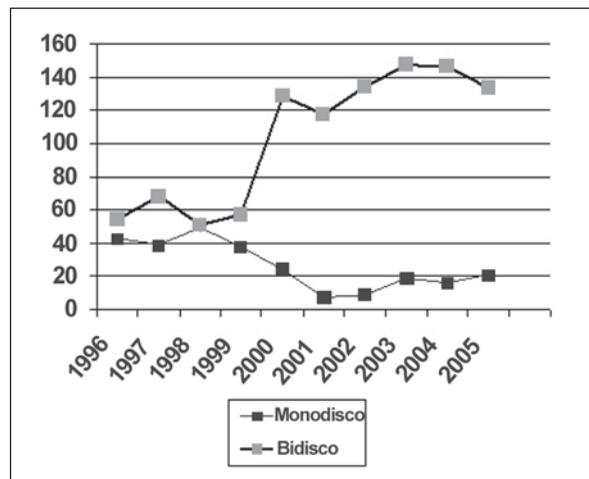


Figura 2. Evolución del número de implantes protésicos aórticos en la última década, en nuestro centro, según los dos diferentes diseños.

ron como elementos básicos para los resultados a largo plazo en nuestra institución, donde en la cirugía aórtica pudimos presentar un porcentaje de pacientes libres de tromboembolismo del 100% y libres de hemorragias del $94.2\% \pm 4.3\%$ a los 10 años.¹³

En relación con los niveles de rango internacional normalizado (RIN) y su variabilidad en función de otros factores de riesgo, se vio que en posición aórtica los pacientes con buena contractilidad y en ritmo sinusal pueden mantener niveles más bajos de anticoagulación.

Para analizar los efectos de las dosis de anticoagulación, Van Nooten y col.¹⁶ dividieron 286 pacientes con prótesis aórtica en dos grupos. En el grupo 1 se incluyeron pacientes en ritmo sinusal con buena contractilidad con los que se mantuvo un RIN entre 1.5 y 2.5. En el grupo 2 se incluyeron pacientes en fibrilación auricular o con disfunción ventricular, para obtener un RIN entre 2.5 y 3.5. Aunque hubo una cierta tendencia a favor del grupo 1, no se encontraron diferencias significativas en relación con tromboembolismos o hemorragias. Para esta última complicación se encontró como único factor de riesgo independiente el uso asociado de aspirina. Como factores de riesgo para mortalidad, se encontraron una depresión grave de la contractilidad y valores muy poco homogéneos de RIN.

Endocarditis y fallo estructural

La endocarditis valvular protésica representa del 5% al 20% del porcentaje global de endocarditis infecciosa, situándose en el grupo de pacientes portadores de prótesis valvulares entre el 1% y el 4%. Su incidencia es máxima 3 meses después de la intervención en las prótesis mecánicas, y 12 meses en las prótesis biológicas, diferencias que remiten con el paso del tiempo igualándose las cifras al cabo de 5 años, con un riesgo anual estimado del 0.2% al 0.5%. Son factores de riesgo de endocarditis valvular protésica, el recambio de más de una válvula, la edad avanzada, el tiempo de circulación extracorpórea prolongado y la endocarditis preoperatoria.¹²

En relación con el fallo estructural estamos en condiciones de afirmar que es prácticamente inexistente en las prótesis mecánicas actuales. Si bien al revisar la bibliografía al respecto es posible encontrar casos muy puntuales, como un determinado modelo cóncavo-convexo de las Bjork. Son hechos aislados y excepcionales que no pueden ser considerados como elementos de distorsión que condicionan los resultados tanto a corto plazo como a largo plazo.

Conclusión

Las prótesis mecánicas constituyen en la actualidad una arma terapéutica fundamental en el tratamiento de la valvulopatía aórtica. Los progresos realizados en las últimas dos décadas con el material utilizado y con el diseño mecánico de los varios modelos han permitido alcanzar óptimos resultados hemodinámicos, significativo aumento de la durabilidad y avances en la biocompatibilidad. Esto se ha

traducido en un importante aumento de la supervivencia a medio y largo plazo, en el mantenimiento de la mejora de la clase funcional de los pacientes y en una disminución de las complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas relacionadas con la anticoagulación. Aunque es necesario seguir investigando para encontrar la válvula ideal, se puede decir que las prótesis mecánicas ofrecen una solución válida para la enfermedad valvular aórtica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siicsalud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cohn LH, Narayanasamy N. Aortic valve replacement in elderly patients: what are the limits? *Curr Opin Cardiol* 22:92-5, 2007.
2. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C et al. ACC/AHA Aug 2006. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1;48:e1-148, 2006.
3. Akins CW. Results with mechanical cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg* 60:1836-44, 1995.
- 4- Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve for adult patients. *J Am Coll Cardiol* 41:893-904, 2003.
5. Hammermeister KE, Seit GK, Henderson WC, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 36:1152-8, 2000.
6. Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC. Twelve-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart-valve with porcine bioprosthesis. *N Engl J Med* 324:573-9, 1991.
7. Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical Heart valves: 50 years of evolution. *Ann Thorac Surg* 76:S2230-9, 2003.
8. Ali NF, Mahadevan VS, Muir A, et al. The influence of prosthesis size and design on exercise dynamics after aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis* 15:755-62, 2006.
9. De Gaetano G, Barberis L, Dottori V, et al. Doppler echocardiographic evaluation of functional parameters of mechanical and biological valve prostheses. *Minerva Cardioangiol* 41:365-70, 1993.
10. Baycut D, Grize L, Schindler C, Keil AS, Bernet F, Zerkowski HR. Eleven-year single-center experience with the ATS open pivot bileaflet heart valve. *Ann Thorac Surg* 82:847-52, 2006.
11. Bryan AJ, Rogers CA, Bayliss K, Wild J, Angelini GD. Prospective randomized comparison of CarboMedics and St. Jude medical bileaflet mechanical heart valve prostheses: ten-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133:614-22, 2007.
12. Saito T, Misawa Y, Fuse K, Konishi H. The CarboMedics prosthetic heart valve: experience with 180 implants. *J Artif Organs* 8:51-5, 2005.
13. Flórez S, Di Stefano S, Carrascal Y, et al. Valve replacement with the Omnicarbon valve Prosthesis. A 10-year follow-up. *Arg Bras Cardiol* 84:371-5, 2005.
14. Abe T, Kamata K, Kuwaki K, Komatsu K, Komatsu S. Ten year's experience of aortic valve replacement with the Omnicarbon valve prosthesis. *Ann Thorac Surg* 61:1182-7, 1996.
15. Emery RW, Krogh CC, Arom KV, et al. The St Jude Medical cardiac valve prosthesis: a 25-year experience with single valve replacement. *Ann Thorac Surg* 79:776-82, 2005.
16. Van Nooten GJ, Taeymans Y, Van Belleghem Y, et al. Lower anticoagulation for mechanical heart valves: experience with the ATS bileaflet valve. *Heart Lung Circ* 12:164-71, 2003.

Importancia de los anticuerpos antifosfolípidos en el compromiso renal de los pacientes con nefritis lúpica

Antiphospholipid antibodies and kidney involvement in patients with lupus nephritis

Gabriella Moroni, Columnista Experta de SIIC

MD, Unita' Operativa di Nefrologia e Dialisi, Padiglione Croff Ospedale Maggiore IRCCS, Milán, Italia

Claudio Ponticelli, IRCCS Neuromed, Milán, Italia

Beniamina Gallelli, Fondazione Ospedale Maggiore, Milán, Italia

Piergiorgio Messa, Fondazione Ospedale Maggiore, Milán, Italia

Abstract

A large spectrum of renal manifestations has been described in association with antiphospholipid antibodies (aPL Ab) such as renal artery stenosis, renal infarction, renal vein thrombosis, and the more recently described «antiphospholipid antibodies nephropathy» (APSN): vaso occlusive lesions of intrarenal vessels associating acute thrombosis with chronic arteriolar lesions leading to zone of cortical ischemic atrophy. Acute and chronic APSN have been demonstrated to be significantly associated with presence of aPL Ab in patients with lupus nephritis (LN). From a clinical point of view, the renal manifestations of LN and those of APSN may be similar. Renal insufficiency and arterial hypertension are more frequently observed in APSN while proteinuria and hematuria are more frequent in LN. The impact of aPL Ab on the natural history of lupus nephritis is still far from being clarified. Theoretically the histologic renal lesions caused by aPL Ab as well as the development of persistent arterial hypertension in a consistent number of aPL Ab positive patients with LN should be considered as predictors of a bad renal outcome. In our experience, after a mean follow-up of 14 years, 45% of aPL Ab positive patients vs. 19.5% of negative patients ($p = 0.01$) developed chronic renal insufficiency.

Key words: antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies nephropathy, lupus nephritis, renal prognosis



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

Introducción

Los anticuerpos antifosfolípidos (Ac aFL), es decir anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anticoagulante lúpico (AL) constituyen un grupo de anticuerpos dirigido contra antígenos fosfolípidicos con carga negativa sobre las membranas de las células endoteliales y las plaquetas. La presencia de Ac aFL se asocia firmemente con un estado trombofílico y con morbilidad en el embarazo.

Según una declaración de consenso internacional reciente, el síndrome antifosfolípidos se definió como la presencia de por lo menos uno de los siguientes criterios de laboratorio: I) AL, II) aCL IgG o IgM en títulos > 40 GPL, III) glucoproteína I anti-Beta2 IgG o IgM en títulos por encima

Resumen

Se ha descrito un espectro amplio de manifestaciones clínicas en asociación con los anticuerpos antifosfolípidos (Ac aFL), como estenosis de la arteria renal, infarto renal, trombosis de la vena renal y el cuadro descrito más recientemente, "nefropatía por anticuerpos antifosfolípidos" (NAAF): lesiones vasooclusivas de los vasos intrarrenales que asocian trombosis aguda con lesiones arteriolas crónicas que conducen a una zona de atrofia isquémica cortical. Se ha demostrado que la NAAF aguda y crónica se asocia significativamente con la presencia de Ac aFL en pacientes con nefritis lúpica. Desde un punto de vista clínico las manifestaciones renales de la nefritis lúpica y las de la NAAF pueden ser similares. Se observa más a menudo insuficiencia renal e hipertensión arterial en la NAAF, mientras que la proteinuria y la hematuria son más frecuentes en la nefritis lúpica. El impacto de los Ac aFL sobre la historia natural de la nefritis lúpica está lejos de ser claro. En teoría, las lesiones renales histológicas producidas por Ac aFL así como la aparición de hipertensión arterial persistente en una cantidad importante de pacientes positivos para Ac aFL con nefritis lúpica deben considerarse elementos de predicción de mal pronóstico renal. En nuestra experiencia, después de un seguimiento medio de 14 años, el 45% de los pacientes Ac aFL positivos comparados con el 19.5% de los pacientes negativos ($p = 0.01$) sufrieron insuficiencia renal crónica.

Palabras clave: anticuerpos antifosfolípidos, síndrome antifosfolípido, nefropatía por anticuerpos antifosfolípidos, nefritis lúpica, pronóstico renal

del percentilo 99 (todas estas pruebas confirmadas en dos ocasiones con 12 semanas de separación) y uno de los siguientes criterios clínicos:

- trombosis de los vasos arteriales, venosos o de los pequeños vasos en cualquier tejido u órgano;
- morbilidad del embarazo: muerte inexplicable de un feto normal en la semana 10 de gestación o más allá de ella o nacimiento antes de las 34 semanas de gestación debido a preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria, o tres abortos espontáneos consecutivos antes de las 10 semanas de gestación.¹

El lupus eritematoso sistémico (LES) es la enfermedad en la cual se presentan más comúnmente Ac aFL. La prevalencia de Ac aFL en pacientes con nefritis lúpica varía de un 22% a un 45% en diferentes estudios.²⁻⁶ Este amplio rango probablemente se debe a los diferentes métodos de detección de Ac aFL y en los diferentes criterios utilizados para definir la positividad de los Ac aFL. Se ha descrito un amplio espectro de manifestaciones renales asociadas

Recepción: 25/2/2007 - Aprobación: 30/12/2007

Primera edición, www.siic.salud.com: 12/2/2008

Enviar correspondencia a: Gabriella Moroni, Ospedale Maggiore IRCCS, 20122, Milán, Italia

gmoroni@policlinico.mi.it

Agradecimiento: Este estudio fue financiado por la beca "Proyecto sobre glomerulonefritis", en memoria de Pippo Neglia.

con Ac aFL, como estenosis de la arteria renal, infarto renal, trombosis de la vena renal, microangiopatía trombótica aguda o crónica,^{7,8} descrita recientemente como una "nefropatía por anticuerpos antifosfolípidos" (NAAF).^{9,10} Aunque existen pruebas de que los Ac aFL pueden exponer a los pacientes con nefritis lúpica a un riesgo mayor de trombosis vascular y morbilidad del embarazo,^{7,8} el impacto de estos anticuerpos sobre la historia natural de la nefritis lúpica está lejos aún de ser claro. Esto puede deberse a la pequeña cantidad de pacientes reclutados en los estudios disponibles, al breve seguimiento^{2,11-15} y a las manifestaciones clínicas e histológicas complejas de la nefritis lúpica y la NAAF, lo que hace difícil identificar la influencia de los Ac aFL sobre el pronóstico de la nefritis lúpica.

Lesiones histológicas renales

La asociación de Ac aFL con microangiopatía trombótica, un trastorno oclusivo microvascular caracterizado por agregación sistémica o intrarrenal de plaquetas, trombocitopenia y lesión mecánica de los eritrocitos fue descrita inicialmente en pacientes con LES por Baldwin y col.¹⁷ y Bathena y col.¹⁸ En otro contexto clínico, Kincaid-Smith y col.¹⁹ mostraron microangiopatía trombótica aguda o cicatrizada en biopsias renales de 12 pacientes con AL e insuficiencia renal relacionada con el embarazo.

Recientemente la microangiopatía trombótica se ha definido como una NAAF aguda.⁹ Las lesiones histológicas

Tabla 1. Comparación entre las características clínicas en el momento de la presentación de la nefritis lúpica y de la nefropatía del síndrome antifosfolípidos.

	Nefritis lúpica Nuestra serie ³⁵	Síndrome antifosfolípidos Nefropatía; Nochy y col. ⁹
Insuficiencia renal	35%	87%
Proteinuria	100%	75%
Hematuria	90%	56%
Hipertensión arterial	60%	93%

observadas en la biopsia renal en la microangiopatía trombótica aguda se caracterizan por trombosis glomerular difusa, infiltración leve de células intersticiales y trombosis arteriolar. Sin embargo, estas lesiones no son patognomónicas de la NAAF aguda y pueden observarse en riñones con nefritis lúpica¹⁶ independientemente de la presencia de Ac aFL. La microangiopatía trombótica es una complicación bastante rara de la nefritis lúpica, su prevalencia en pacientes con anticuerpos aFL y sin ellos varía desde menos del 1% hasta el 17%.^{6,10,20,21} Daugas comparó la presencia de microangiopatía trombótica en pacientes positivos y negativos para Ac aFL con LN.¹⁰ No se observó ninguna diferencia significativa entre los dos grupos (20% en los pacientes positivos para Ac aFL *versus* 15% en los negativos). Sin embargo, la microangiopatía trombótica se asoció firmemente con la presencia de AL; la prevalencia fue del 33% en los pacientes AL positivos y del 14% en aquellos AL negativos ($p = 0.007$).

La fase "subaguda" de la microangiopatía trombótica, caracterizada por trombos dispersos de fibrina en los capilares glomerulares, se observa más a menudo en la biopsia renal de pacientes con nefritis lúpica. La prevalencia de trombos de fibrina en los pacientes con nefritis lúpica con Ac aFL o sin ellos varía desde el 17% hasta el 51%.^{4,11,14,22,23} La cantidad de trombos glomerulares puede ayudar a identificar qué pacientes son portadores de Ac aFL. De hecho, la mayoría de los investigadores observó una cantidad significativamente mayor de trombos glomerulares en los

Tabla 2. Tipos de trombosis en 111 pacientes con nefritis lúpica.

	Pacientes positivos para anticuerpos aFL	Pacientes negativos para anticuerpos aFL	Valor de p
Trombosis total	20/29	13/82	0.00001
Trombosis venosa	8/29	6/82	0.01
Trombosis arterial	17/29	8/82	0.00001
	Pacientes positivos para anticuerpos aCL	Pacientes negativos para anticuerpos aCL	
Trombosis total	10/19	23/92	0.03
Trombosis venosa	4/19	10/92	ns
Trombosis arterial	9/19	16/92	0.01
	Pacientes AL positivos	Pacientes AL negativos	
Trombosis total	17/20	16/91	0.00001
Trombosis venosa	7/20	7/91	0.003
Trombosis arterial	15/20	10/91	0.00001

pacientes Ac aFL positivos que en los pacientes Ac aFL negativos.^{11,14,15,22} Dado que los trombos glomerulares pueden predecir la aparición posterior de esclerosis glomerular,^{23,24} es posible especular que los pacientes Ac aFL positivos tienen peor pronóstico renal que los pacientes Ac aFL negativos. En la fase crónica de la microangiopatía trombótica es difícil diferenciar entre las lesiones de nefritis lúpica y aquellas producidas por Ac aFL. Ambas enfermedades pueden conducir a hialinosis glomerular, atrofia tubular, fibrosis intersticial y aterosclerosis. Recientemente se describieron algunas de estas lesiones, ya sea aisladas o asociadas, en pacientes con Ac aFL primarios y se definieron como una NAAF crónica.⁹ Estas lesiones se caracterizan por hiperplasia fibrosa de la íntima de las paredes arteriolas con proliferación celular intensa de miofibroblastos, oclusión vascular fibrosa, trombosis vascular organizada y atrofia cortical focal. Daugas y col.¹⁰ comunicaron que se observó un cuadro de NAAF en 36 de 114 pacientes con nefritis lúpica, y la prevalencia fue significativamente mayor en los pacientes AL positivos (48%) que en los pacientes AL negativos (18%, $p = 0.0001$). En cambio, no se observó ninguna asociación con Ac aFL o aCL. Como la fase crónica de la microangiopatía trombótica produce un alto índice de cronicidad se puede considerar que es un elemento de predicción de una mala respuesta renal.¹⁶ Tektonidou documentó NAAF, definida como la presencia de por lo menos una de las lesiones antes mencionadas, en 35 de 151 pacientes con nefritis lúpica.²⁵ Se presentó NAAF en 32 de los 81 pacientes aFL positivos y en 3 de los 70 pacientes aFL negativos, y la diferencia fue significativa. Se observó una asociación firme entre NAAF y síndrome antifosfolípidos, AL, aCL y livedo reticularis.

Otro punto a analizar se vincula con la correlación entre Ac aFL y las diferentes clases histológicas de nefritis lúpica. La mayoría de los investigadores no pudo encontrar ninguna asociación entre Ac aFL y las distintas clases histológicas.^{4-6,10,11,14,15} Sin embargo, dos estudios^{26,27} comunicaron una asociación firme entre Ac aFL y nefritis membranosa (clase V). Más aun, algunas comunicaciones episódicas mostraron que algunos pacientes con positividad para Ac aFL y síndrome nefrótico presentaban nefritis membranosa en la biopsia renal.^{8,28-33} Como la nefritis membranosa puede preceder a las manifestaciones clínicas y bio-

lógicas del LES,³⁴ algunos de estos pacientes podrían finalmente evolucionar a esta enfermedad. Por último, los ratones con inmunodeficiencia que recibieron transfusiones de linfocitos de sangre periférica de un paciente con síndrome antifosfolípidos y nefritis membranosa sufrieron Ac aFL seguida por lesiones renales compatibles con una nefritis membranosa humana.²⁸ En nuestro propio estudio sobre 111 pacientes con nefritis lúpica, confirmamos una asociación importante entre Ac aFL y nefritis membranosa.³⁵

En conclusión, en la biopsia renal de pacientes positivos para Ac aFL con nefritis lúpica no existe ninguna lesión patognomónica en la fase aguda o crónica, pero la prevalencia de las lesiones que caracterizan a la NAAF aguda y crónica⁹ es significativamente mayor en los pacientes con nefritis lúpica que presentan Ac aFL comparados con aquellos sin Ac aFL. Todas estas lesiones son elementos de predicción de mal pronóstico renal. Es difícil explicar la asociación con la nefritis lúpica clase V observada en algunos estudios. Se necesitan más datos para excluir la posibilidad de que esta asociación sea simplemente casual.

Manifestaciones clínicas

Desde el punto de vista clínico las manifestaciones renales de la nefritis lúpica y las de la NAAF pueden ser similares. La presentación clínica se caracteriza en ambas enfermedades por insuficiencia renal o proteinuria, hematuria e hipertensión arterial. La insuficiencia renal y la hipertensión arterial se observan más a menudo en la NAAF, mientras que la proteinuria y la hematuria son más frecuentes en la nefritis lúpica (Tabla 1). Algunos autores compararon las características clínicas de la presentación de la nefritis lúpica en pacientes Ac aFL positivos y negativos.^{4-6,10,11,15,35} Muchos de estos estudios no comunicaron ninguna diferencia entre los pacientes Ac aFL positivos y negativos en términos de creatinina en plasma,^{15,35} proteinuria^{5,6,10,15} y hematuria^{5,15,34} en el momento de la presentación de la nefritis lúpica. Sin embargo, otros investigadores comunicaron creatinina plasmática más alta^{10,11} y mayor proteinuria⁴ en el momento de la presentación en pacientes Ac aFL positivos. En los 111 pacientes con nefritis lúpica en seguimiento en nuestra unidad no pudimos hallar ninguna diferencia en el momento de la presentación entre 29 pacientes Ac aFL positivos comparados con los 82 pacientes Ac aFL negativos en relación con su sexo, edad media, creatinina en plasma, proteinuria y síndrome nefrótico.³⁵

La hipertensión arterial es frecuente en la NAAF. Daugas y col.¹⁰ comunicaron que en los pacientes con nefritis lúpica se presentaba hipertensión en el 60% de los pacientes con NAAF pero sólo en el 28% de aquellos sin esta enfermedad ($p = 0.001$). En nuestra serie, el 76% de los pacientes Ac aFL positivos y el 50% de los pacientes Ac aFL negativos presentaron hipertensión arterial persistente ($p = 0.028$).²⁷ Estos datos no son sorprendentes si consideramos que los Ac aFL pueden producir lesiones agudas y crónicas de las arterias preglomerulares, arciformes, interlobulillares o incluso de las arterias renales principales. Además se comunicó que los Ac aFL aumentan la expresión endotelial de ARNm de preproendotelina, el factor de contracción más potente derivado del endotelio.³⁶

Resultados

Una pregunta que aún sigue sin respuesta se refiere al impacto de los Ac aFL sobre la historia natural de la nefritis lúpica. En teoría, las lesiones renales histológicas produci-

das por Ac aFL así como la aparición de hipertensión arterial persistente en un número considerable de pacientes positivos para Ac aFL que tienen nefritis lúpica deben considerarse elementos de predicción de mal pronóstico renal. Sin embargo los datos clínicos son contradictorios. Bahandari y col.¹¹ siguieron 11 pacientes con nefritis lúpica durante un período medio de 41 meses. En el momento de la presentación, los pacientes positivos para aCL tenían creatinemia más alta, mayor grado de esclerosis, formación de semilunas y trombos en la biopsia renal. No obstante, a pesar de estas diferencias en el momento de la presentación, ni la supervivencia del paciente ni la pendiente de la recíproca de creatinemia sobre tiempo mostraron diferencia significativa alguna. Daugas y col.¹⁰ observaron que el pronóstico renal era similar en pacientes positivos para Ac aFL y negativos para ablación térmica después de un seguimiento medio de 22 meses a pesar del mayor índice de cronicidad de los pacientes con NAAF. Es posible que estos resultados estuvieran influidos por la pequeña cantidad de pacientes y por el corto seguimiento de estos estudios. En cambio, Stratta y col.² comunicaron que la mortalidad (15%) y la insuficiencia renal terminal

Tabla 3. Episodios trombóticos en pacientes con LES y trasplante renal y en el grupo control. En todos los pacientes que tuvieron eventos trombóticos se evaluó la presencia de anticuerpos aFL.

	Pacientes lúpicos (Tiempo de aparición después del trasplante renal)	Pacientes control (Tiempo de aparición después del trasplante renal)
Infarto de miocardio	3** (47, 126, 147 meses)	0
Trombosis de la arteria periférica	2 (17, 120 meses)	0
Trombosis de la arteria renal	1* (1 día)	1* (3 días)
Trombosis cerebral	1* (47 meses)	0
Trombosis venosa profunda	2** (29, 101 meses)	2 (3, 117 meses)
Trombosis venosa superficial	0	3 (8,28,129 meses)
Total	9/35 (26%)	6/70 (8.6%) $p = 0.038$

El número de * indica la cantidad de pacientes positivos para anticuerpos aFL.

(15%) tendieron a ser más frecuentes en pacientes con LES y anticuerpos AL positivos por lo menos en una ocasión que en pacientes negativos para AL (mortalidad del 2% e insuficiencia renal terminal del 9%).

En nuestra experiencia,³⁵ después de un seguimiento promedio de más de 14 años, el 45% de los pacientes Ac aFL positivos comparados con el 19.5% de los pacientes negativos ($p = 0.01$) padeció insuficiencia renal crónica. El análisis de *log rank* confirmó que los pacientes Ac aFL positivos tenían peor supervivencia renal que los pacientes negativos, sobre todo después del 15° año de observación. Nuestros datos sugieren que las lesiones vasculares renales debidas a Ac aFL necesitan un período prolongado para inducir un deterioro importante de la función renal.

Se necesitan estudios prospectivos a largo plazo para confirmar la contribución de los Ac aFL en la aparición de

insuficiencia renal crónica en pacientes con nefritis lúpica y para evaluar el efecto protector de un tratamiento dirigido a prevenir las lesiones renales vasculares producidas por Ac aFL.

Manifestaciones extrarrenales de los Ac aFL en pacientes con nefritis lúpica

Trombóticas

Durante el seguimiento, 33 de los 111 pacientes con nefritis lúpica (30%) controlados en nuestra unidad³⁵ sufrieron uno o más acontecimientos trombóticos (Tabla 2). El 69% de los pacientes con anticuerpos aFL positivos experimentó uno o más eventos trombóticos durante el seguimiento en comparación con el 16% del grupo con anticuerpos aFL negativos ($p = 0.00001$). La aparición de todos los eventos trombóticos se asoció significativamente con la positividad de los anticuerpos aCL IgG pero no de los anticuerpos aCL IgM; el análisis separado de la trombosis arterial y venosa mostró que los anticuerpos aCL se asociaban sólo con mayor riesgo de trombosis arterial (Tabla 2). Por el contrario, los pacientes AL positivos mostraron un riesgo mayor de trombosis arterial y venosa (Tabla 2). Estos datos concuerdan con la experiencia de Petri,³³ que observó afección vascular en el 50% al 70% de los pacientes con anticuerpos aFL positivos y LES después de 20 años de seguimiento. Tanto los anticuerpos AL como aCL se correlacionaron con trombosis, aunque los AL mostraron un valor de predicción más importante.

Anticuerpos aFL y embarazo en pacientes con nefritis lúpica

Una revisión de 10 estudios de 554 mujeres con LES observó que la pérdida fetal variaba del 39% al 59% en pacientes con Ac aFL comparado con 16% al 20% en aquellas sin estos anticuerpos, el 36% en pacientes con anticoagulante lúpico *versus* el 13% en las pacientes negativas y el 39% en pacientes con anticuerpos anticardiolipina comparadas con el 18% en las pacientes negativas.³⁸ Los datos acerca del pronóstico de las pacientes lúpicas embarazadas con Ac aFL son escasos. Dos estudios no observaron ninguna correlación entre la presencia de anticuerpos aFL y el pronóstico fetal,^{39,40} pero la cantidad de pacientes Ac aFL positivas evaluada fue baja. Packham y col.⁴¹ comunicaron una pérdida fetal en el 53% de los embarazos en pacientes con nefritis lúpica y

anticuerpos aFL comparado con un 14% en pacientes con anticuerpos negativos. Nuestros resultados concuerdan, ya que en un análisis multivariado de 70 embarazos en pacientes con nefritis lúpica, los anticuerpos aFL aparecieron como elemento de predicción independiente de la pérdida fetal. Nosotros observamos una pérdida fetal del 13% en las pacientes negativas para anticuerpos aFL en comparación con el 83% en las pacientes positivas.⁴²

Influencia de los Ac aFL en pacientes con trasplante renal y nefritis lúpica

Algunos artículos sugirieron que el pronóstico de trasplante renal puede ser afectado adversamente por la presencia de Ac aFL.^{43,44} Stone⁴⁴ comunicó que 10 de 25 pacientes con LES y anticuerpos aFL positivos enviados para trasplante renal sufrieron eventos clínicos asociados a estos anticuerpos en contraposición a sólo 5 de los 60 pacientes con lupus y anticuerpos aFL negativos. En los tres primeros meses después del trasplante, 3 de los 10 pacientes descritos fallecieron y 5 perdieron su trasplante por un síndrome antifosfolípidos. Lamentablemente, no se proporcionó ninguna comparación con un grupo control de pacientes sin LES en ese estudio.

En nuestra unidad, entre junio de 1982 y 2004, 33 adultos con nefritis lúpica recibieron 35 aloinjertos renales.⁴⁵ Se compararon los resultados de estos trasplantes y los de 70 controles trasplantados durante el mismo período y apareados por edad, sexo y origen del donante. El seguimiento promedio después del trasplante renal fue de 91 ± 59 meses en los pacientes lúpicos y de 90 ± 64 meses en los controles. Se produjeron complicaciones trombóticas en 9 pacientes con LES (26%) y en 6 controles (8.6%) ($p = 0.038$) (Tabla 3).

En los pacientes con LES los eventos trombóticos tuvieron lugar después de 70.4 ± 53.6 meses luego del trasplante renal (rango 0-147 meses). En el grupo con LES, 6 de los 7 pacientes positivos para anticuerpos aFL sufrieron complicaciones trombóticas mientras que sólo 3 de 17 pacientes con anticuerpos aFL negativos sufrieron eventos trombóticos ($p = 0.015$). Nuestros resultados destacan que la trombosis en los pacientes con LES puede aparecer en cualquier momento durante el seguimiento. De hecho, sólo una complicación trombótica tuvo lugar poco después del trasplante renal, mientras que todos los otros eventos ocurrieron entre 17 y 147 meses después del trasplante.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Miyakis S, Lockshin SM, Atsumi T, Banch DW, Brey R, Derksen RHWM, De Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis A. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Thromb Hemostasis* 4:295-306, 2006.
2. Stratta P, Canavese C, Ferrero S, Grilli A, Salomone M, Schinco PC, Fusaro E, Montaruli B, Santi S, Piccoli G. Catastrophic antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Ren Fail* 21:49-61, 1999.

3. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Ritchie S. The significance of anticardiolipin antibodies in patients with lupus nephritis. *Lupus* 5:70-73, 1996.
4. Perdiguer M, Boronat M, Marco P, Rivera F. The role of antiphospholipid antibodies in lupus nephropathy. *Nephron* 71:35-39, 1995.
5. Naiker IP, Rughubar KN, Duursma J, Pudifin DJ, Seedat YK. Anticardiolipin antibodies in South African patients with lupus nephritis: a clinical and renal pathological study. *Am J Nephrol* 20:351-357, 2000.
6. Fofi C, Cuadrado MJ, Godfrey T, Abbs I, Khamashta MA, Hughes GR. Lack of association between

antiphospholipid antibody and WHO classification in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 19:75-77, 2001.
7. Piette JC, Cacoub P, Wechsler B. Renal manifestation of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arth Rheum* 23:357-366, 1994.
8. Piette JC, Kleinknecht D, Bach JF. Renal manifestations in the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, editors, *CRC Press*, Boca Raton, Florida, p. 169, 1996.
9. Nochy D, Dougas E, Droz D, Beaufile H, Grunfeld JP, Piette JC, Bariety J, Hill G. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid

- antibodies. *J Am Soc Nephrol* 10:507-518, 1999.
10. Daugas E, Nochy D, Houng LT, Duhaut P, Beaufile H, Caudwell V, Bariety J, Piette JC, Hill G. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 13:42-52, 2000.
 11. Bhandari S, Harnden P, Brownjohn AM, Turney JH. Association of anticardiolipin antibodies with intraglomerular thrombi and renal dysfunction in lupus nephritis. *Q J Med* 91:401-409, 1998.
 12. Gulko PS, Reveille JD, Koopman WJ, Burgard SL, Bartolucci AA, Alarcon GS. Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: clinical correlates, HLA associations and impact on survival. *J Rheumatol* 20:1684-1693, 1993.
 13. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Domenech I, Aydintung AO, Jderika-Goral A, De Ramon E et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. The European working party on systemic lupus erythematosus. *Medicine* 72:113-124, 1993.
 14. Frampton G, Hicks J, Cameron JS. Significance of anti-phospholipid antibodies in patients with lupus nephritis. *Kidney International* 39:1225-1231, 1991.
 15. Farrugia E, Torres VE, Gastineau D, Michet CJ, Holley KE. Lupus Anticoagulant in systemic lupus erythematosus: a clinical and renal pathological study. *Am J Kidney Dis* 20:463-471, 1992.
 16. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, Decker JL, Balow JE. Prognostic factors in lupus nephritis. Contributions of renal histological data. *Am J Med* 75: 382-391, 1983.
 17. Baldwin DS, Gluk MC, Lowenstein J, Gallo JR. Lupus nephritis: clinical course as related to morphological forms and their transitions. *Am J Med* 62:12-30, 1977.
 18. Bathena DB, Sobel BJ, Migdal SD. Non-inflammatory microangiopathy of systemic lupus erythematosus («lupus vasculitis»). *Am J Nephrol* 1:144-159, 1981.
 19. Kincaid-Smith Fairley KF, Kloss M. Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. *Q J Med* 69:795-815, 1988.
 20. Banfi G, Bertani T, Boeri V, Faraggiana T, Mazzucco G, Monga G, Sacchi G. Renal vascular lesions as a marker for poor prognosis in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 18:240-248, 1991.
 21. Descombes F, Droz D, Drouet L, Grunfeld JP, Lesavre P. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine* 76:355-368, 1977.
 22. Glueck HI, Kant KS, Weiss MA, Pollak VE, Miller MA, Coots M. Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Relation to the presence of circulating anticoagulants. *Arch Intern Med* 145:1389-1397, 1985.
 23. Kant KS, Pollak VE, Weiss MA, Glueck HI, Miller AN, Hess EV. Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and significance. *Medicine* 60:71-86, 1981.
 24. Pollak VE. Glomerular thrombosis predicts progression of glomerulonephritis: can we prevent progression? *Am J Kidney Dis* 26:535-540, 1995.
 25. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopolou L, Vlacoyannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies prevalence, clinical association and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 52:988-999, 2005.
 26. Zea Mendoza A, Rodríguez García A, Irigoyen Oyarzábal MV, Vásquez Díaz M, Pardo Vigo A, Mampaso FM. Anticuerpos antifosfolípidos en el lupus eritematoso sistémico. Incidencia, significación y relaciones con la nefritis lúpica. *Med Clin Barc* 92:724-728, 1989.
 27. Pasquali S, Banfi G, Zucchelli A, Moroni G, Ponticelli C, Zucchelli P. Lupus membranous nephropathy long term outcome. *Clin Nephrol* 39:175-182, 1993.
 28. Levy Y, Ziporen L, Gilburd B, George J, Polak-Charon S, Amital H, Cledes J, Youinou P, Shoenfeld Y. Membranous nephropathy in primary antiphospholipid syndrome: Description of a case and induction of renal injury in SCID mice. *Human Antibodies and Hybridomas* 7:91-96, 1996.
 29. D'Agati V, Kunis C, Williams G, Appel GB. Anticardiolipin antibodies and renal disease: a report of three cases. *J Soc Nephrol* 1:777-784, 1990.
 30. Minisola G, Polzorio V, Bancheri C, Ceralli F, Carnabuci A, Onetti Muda A. Atypical renal onset and involvement in primary antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheum* 16:102-104, 1998.
 31. Levy Y, George J, Ziporen L, Cledes J, Amital H, Bar-Dayyan Y, Afek A, Youinou P, Shoenfeld Y. Massive proteinuria as a main manifestation of primary antiphospholipid syndrome. *Pathobiology* 66:49-52, 1998.
 32. Nochy D, Daugas E, Hill G, Grunfeld JP. Antiphospholipid syndrome nephropathy. *J Nephrol* 15:446-461, 2002.
 33. Liano F, Mampaso F, García Martín F, Pardo AQ, Orte L, Teruel L, Quereda C, Ortuno J. Allograft membranous glomerulonephritis and renal-vein thrombosis in patient with lupus anticoagulant factor. *Nephrol Dial Transplant* 3:648-649, 1988.
 34. Ponticelli C, Moroni G. Lupus nephritis. *J Nephrol* 13:385-399, 2000.
 35. Moroni G, Ventura D, Riva P, Panzeri P, Quaglini S, Banfi G, Simonini P, Bader R, Meroni PL, Ponticelli P. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk of chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 43:28-36, 2004.
 36. Atsumi T, Khamashta MA, Haworth RS, Brooks G, Amengual O, Ichikawa K, Koike T, Hughes GR. Arterial disease and thrombosis in the antiphospholipid syndrome: a pathogenic role for endothelin 1. *Arthritis Rheum* 41:800-807, 1998.
 37. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 15:145-151, 2000.
 38. McNeil HP, Chesterman CN, Krillis SA. Immunology and clinical importance of aPL. *Adv Immunol* 49:193, 1991.
 39. Houng LT, Wechsler B, Vauther-Brouzes D, Beaufile H, Lefevre G, Piette JC. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single center. *Am Rheum Dis* 60:599-604, 2001.
 40. Oviyasu E, Hicks J, Cameron JS. The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis. *Lupus* 1:19-25, 1991.
 41. Packham DK, Lam SS, Nicholls K, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Lupus nephritis and pregnancy. *Q J Med* 83:315-324, 1992.
 42. Moroni G, Quaglini S, Banfi G, Caloni M, Finazzi S, Ambroso G, Como G, Ponticelli C. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 40:713-720, 2002.
 43. Wagenknecht DR, Becker DG, LeFor WM, McIntyre JA. Antiphospholipid antibodies are a risk factor for early allograft failure. *Transplantation* 68:241-246, 1999.
 44. Stone JH, Amed WJC, Criswell LA. Antiphospholipid antibody syndrome in renal transplantation: occurrence of clinical events in 96 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Am J of Kidney Diseases* 34:1040-1047, 1999.
 45. Moroni G, Tantarini F, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Poli F, Montagnino G, Messa PG, Ponticelli C. Long-term prognosis of renal transplant in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 45:903-913, 2005.

Incidencia, factores de riesgo, causas y prevención de las fracturas de cadera en la insuficiencia renal crónica terminal

Hip fractures in patients with end stage renal disease: incidence, risk factors, causes and prevention

Armando Luis Negri, Columnista Experto de SIIC
MD, FACP, Cátedra de Posgrado en Osteología, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

Abstract

The incidence of hip fractures in patients with end stage renal disease in dialysis is approximately four times that of the general population. Additionally, the associated 1- year mortality of the dialysis patients with hip fractures is twice that of other dialysis patients. In addition, the relative risk of hip fracture is increased in men and women with advanced renal failure not in dialysis (stage IV). Recent studies have found several risk factors that account for the increased risk in the dialysis population as increasing age, female sex, Caucasian race, low BMI, and peripheral vascular disease. The DOPPS study has shown the importance of several classes of psychoactive medications that are independently associated with the increase risk of any fracture and hip fracture. Bone fragility is increased in dialysis patients, but its evaluation and management is complicated by the heterogeneous nature of renal osteodystrophy and inadequacy of currently available methods of diagnosis as DXA. Falls, a well established modifiable risk factor for hip fracture, are also increased in dialysis patients. Fall prevention has been shown to reduce hip fractures in the geriatric population and could be a valuable tool to use in the dialysis population to protect them from the morbidity and mortality produced by hip fractures.

Key words: hip fractures, incidence, risk factors, falls, chronic renal failure

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

Las fracturas óseas, especialmente las fracturas de cadera en el contexto de la osteoporosis asociada con la edad, son un problema común en geriatría. En los Estados Unidos se producen aproximadamente 250 000 fracturas de cadera anualmente.¹ Esto se asocia con una elevada mortalidad en el primer año posterior a la fractura de cadera, que va del 14% al 36%.² Para los pacientes que sobreviven, la morbilidad resultante es significativa, especialmente la declinación de las habilidades funcionales y la necesidad del cuidado a largo plazo en instituciones geriátricas.

Estudios epidemiológicos

Mientras que la mortalidad y la morbilidad por fractura de cadera en la población general son elevadas, la incidencia y la mortalidad por fracturas de cadera en la pobla-

Resumen

La incidencia de fracturas de cadera en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en diálisis es de aproximadamente cuatro veces la de la población general. Es más, la mortalidad al año asociada en los pacientes con fractura de cadera es dos veces la del resto de los pacientes en diálisis. También el riesgo relativo de fractura de cadera está incrementado en hombres y mujeres con insuficiencia renal terminal que no reciben diálisis (estadio IV). Recientes estudios encontraron varios factores de riesgo que dan cuenta del incremento del riesgo de la población en diálisis, como la edad avanzada, el sexo femenino, la raza blanca, el bajo índice de masa corporal y la enfermedad vascular periférica. El estudio DOPPS ha mostrado la importancia de varias clases de medicaciones psicoactivas que están asociadas en forma independiente con el riesgo incrementado de cualquier fractura y de fractura de cadera. La fragilidad ósea está incrementada en los pacientes en diálisis, pero su evaluación y manejo se complica por la naturaleza heterogénea de la osteodistrofia renal y por lo inadecuado de los métodos de diagnóstico disponibles en forma corriente para su evaluación, como la absorciometría de rayos X de energía dual. Las caídas, un factor de riesgo modificable bien establecido para fractura de cadera, están también incrementadas en los pacientes en diálisis. La prevención de las caídas ha mostrado reducir las fracturas de cadera en la población geriátrica y podría ser una herramienta valiosa para usar en la población en diálisis para protegerla de la morbilidad y mortalidad producida por las fracturas de cadera.

Palabras clave: fracturas de cadera, incidencia, factores de riesgo, caídas, insuficiencia renal crónica

ción dializada es aun mayor. Hasta hace poco no había estudios epidemiológicos importantes al respecto.

Alem y col.³ compararon recientemente la incidencia de fracturas de cadera en la población en diálisis de los EE.UU. –basándose en los datos del *United States Renal Data System (USRDS) Registry*– con la de la población general, usando los datos del condado de Olmstead, en Minesota. Estos autores encontraron una incidencia 4 veces mayor en los pacientes dializados predominantemente de origen caucásico (riesgo relativo [RR] 4.44 para varones; RR 4.40 para mujeres); el riesgo relativo específico por edad fue más elevado para los grupos más jóvenes.

Más recientemente, la incidencia de fracturas de cadera y de todas las fracturas se analizó en la fase 2 del estudio DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study 2002-2004*), del cual participaron 12 países.⁴ La incidencia anual de nuevas fracturas de cadera fue de 8.9/1 000 pacientes/año (0.89%) y la de cualquier tipo de fractura fue de 25.6/1 000 pacientes/año (2.56%), sin mayores

Recepción: 31/8/2007 - Aprobación: 25/2/2008
Primera edición, www.siicsalud.com: 3/3/2008

Enviar correspondencia a: Armando Luis Negri. Instituto de Investigaciones Metabólicas, Libertad 836, 1° piso, 1012, Buenos Aires, Argentina
negri@casasco.com.ar

diferencias entre los países luego del ajuste por demografía y comorbilidades.⁴ La edad promedio de los pacientes en diálisis fue de 60 años; en la población general de entre 60 y 65 años la incidencia anual de fracturas de cadera está entre 0.07% a 0.22%, comparada con 0.49%-1.57% de la población de enfermos dializados del estudio DOPPS.

Entre los pacientes dializados que sufren fractura de cadera, como lo muestran los datos del USRDS,⁵ la tasa de mortalidad a 1 año es de 2 veces mayor (casi 50%) en comparación con los pacientes hemodializados sin fractura de cadera apareados por edad, diálisis crónica, historia de infarto de miocardio o enfermedad isquémica cardíaca.

Como ya mostramos más arriba, el riesgo de fractura de cadera es mucho mayor en los pacientes dializados, pero el efecto de la insuficiencia renal crónica moderada a grave sobre el riesgo de fractura de cadera tampoco había sido analizado hasta hace poco. Como parte del estudio NHANES III se obtuvieron datos de función renal y fracturas de cadera. Esta fue una muestra probabilística de población civil no hospitalizada de los EE.UU., conducida entre 1988 y 1994.⁶ Se encontró un incremento en la probabilidad de fractura de cadera entre los participantes con una tasa de filtración glomerular (TFG) menor de 60 ml/min (*odds ratio* [OR] 2.12; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.18-3.80). Entre los pacientes más jóvenes (50 a 74 años) la prevalencia de IRCT fue de aproximadamente 3 veces mayor en aquellos con historia de fractura de cadera vs. aquellos sin fractura de cadera (OR 2.52; IC 95%: 1.08-5.91).

Ensrud y col.⁷ condujeron un estudio de casos y controles en una cohorte de 9 704 mujeres de 65 años o más con el objeto de comparar la función renal basal (estimada por la fórmula de Cockcroft-Gault) de 149 mujeres que subsecuentemente tuvieron fracturas de cadera. En comparación con mujeres con tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 60 ml/min por 1.73 m² o mayor, el *hazard ratio* para fractura de cadera fue de 1.57 (IC 95%: 0.89-2.76) para aquellas con TFGe de 45 a 59 ml/min y de 2.32 (IC 95%: 1.15-4.68), para aquellas con TFGe < 45 ml/min (p para la tendencia = 0.02). En particular, las mujeres con una reducción de la TFGe tuvieron un incremento en el riesgo de fractura de cadera trocánterica. La función renal no se asoció en forma independiente a un incremento en el riesgo de fractura vertebral.

En otro estudio efectuado sólo en hombres que concurrían a 8 centros médicos de veteranos de los EE.UU., sobre 33 091 veteranos se detectaron 176 fracturas de cadera.⁸ Luego de ajustar por edad, índice de masa corporal, diabetes y medicación administrada el RR de fractura de cadera fue de 1.28 (IC 95%: 0.88-1.66) para una TFG de 30 a 59 ml/min y de 3.98 (IC 95%: 2.25-7.74) para TFG de 15 a 30 ml/min; o sea que fue significativo sólo para los pacientes con insuficiencia renal avanzada (estadio 4 de IRCT).

Factores de riesgo

Algunos de los factores de riesgo de fractura de cadera en los pacientes con IRCT son similares a los encontrados en la población general, a pesar de que algunos de ellos son específicos de la población en diálisis.

Stehman-Beeren y col.⁹ identificaron diversos factores de riesgo para fractura de cadera en pacientes dializados en el análisis univariado: edad avanzada, sexo femenino, bajo índice de masa corporal, origen caucásico, albúmina sérica baja, dependencia de asistencia para el traslado y la deambulación, enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica. Otros factores estudiados no se aso-

ciaron, como el tipo de diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal, antecedente de trasplante), la condición de fumador (presente, pasado o no fumador) y, sorprendentemente, no fueron significativos los parámetros de metabolismo mineral (hormona paratiroidea [PTH], calcio, fósforo y aluminio). En el análisis multivariado, el incremento en la edad, el sexo femenino, la raza caucásica, el bajo índice de masa corporal y la enfermedad vascular periférica persistieron asociados en forma independiente al riesgo de fractura de cadera luego de ajustar por las otras variables.

En el estudio de Alem y col.,³ con más de 300 000 pacientes en diálisis, se encontró que, además de que las tasas de incidencia estandarizada para fractura de cadera eran más altas en hombres y mujeres dializados de todas las edades, el riesgo relativo específico por edad era mayor para los más jóvenes, el riesgo adicional de fractura de cadera asociado a la diálisis se incrementaba con la edad, y con el tiempo que habían pasado en diálisis previo a la fractura. En otro estudio reciente, Ball y col.¹⁰ mostraron que el riesgo de fractura de cadera se incrementaba no sólo dentro de los 3 años luego del trasplante de riñón (probablemente como resultado del tratamiento con corticoides) sino también con el incremento en la diálisis crónica.

El análisis de 12 países del DOPPS, fase 2, confirmó el papel que desempeñan los factores antes mencionados en el riesgo de fractura de cadera.⁴

Además, mostró que una elevación muy marcada de la PTH (> 900 pg/ml) era también un factor de riesgo independiente para cualquier tipo de fractura. Otros autores también encontraron que los valores de PTH que exceden los 300 pg/ml son un factor de riesgo independiente de fractura, aunque moderado.^{11,12} Sólo un estudio detectó una asociación entre niveles bajos de paratohormona (< 195 pg/ml) y un incremento en el riesgo de fractura de cadera.¹³ La población de ese estudio pertenecía a un solo centro de diálisis y abarcó 1 272 pacientes ambulatorios en 10 años. Esta población tuvo también una incidencia de fracturas mucho mayor que la hallada en estudios posteriores (13.9/1 000 pacientes/año, con una tasa estandarizada de fracturas 17.2 veces la de la población general). Las personas con niveles de PTH más baja tuvieron también mortalidad más temprana que los pacientes con valores más elevados de PTH.

No se conoce todavía si la corrección del hiperparatiroidismo secundario reduce el riesgo de fractura de cadera. Un reciente análisis *post hoc* de todos los estudios controlados aleatorizados del calcimimético cinacalcet vs. placebo mostró un significativo menor riesgo actuarial de sufrir una fractura de cadera en el grupo de cinacalcet.¹⁴ Esto todavía no ha sido confirmado en estudios prospectivos con esta droga.

Otro hallazgo importante del estudio DOPPS fue que ciertas medicaciones (drogas psicoactivas de diverso tipo) usadas por los pacientes dializados, incrementaban el riesgo de cualquier fractura o de fractura de cadera.⁴ Entre las clases de drogas incluidas estaban los antidepresivos del grupo de los inhibidores de la recaptación de serotonina, las benzodiazepinas y los narcóticos y sus combinaciones, así como los corticoides.

Causas del incremento del riesgo de fractura de cadera en IRCT

Al igual que en la población sin insuficiencia renal, dos mecanismos son responsables del incremento del riesgo

de fracturas en los pacientes con IRCT: una menor resistencia ósea a los traumatismos y una mayor propensión a las caídas.

Reducción de la resistencia ósea

La rigidez y la resistencia del hueso no dependen estrictamente de la cantidad de hueso (es decir su masa) sino más bien de la calidad mecánica del tejido óseo y de su distribución espacial. Por lo tanto, a pesar de que la masa del hueso es lo que en principio nos haría pensar en su resistencia a la fractura, es la calidad del tejido óseo y su diseño arquitectónico los que determinan realmente su resistencia.¹⁵ La calidad mecánica del tejido óseo (representada por la rigidez intrínseca y el módulo elástico) varía linealmente con la mineralización de la matriz, pero también está afectada por otros factores bioquímicos y microestructurales que no están relacionados con el contenido mineral (composición y disposición de las fibras colágenas, tamaño y forma de los cristales, disposición lamelar o no, líneas de cementación, microporosidad y microdaño). El patrón arquitectónico del hueso es capital en la determinación de su resistencia, como ha sido demostrado especialmente para el cuello femoral. La distribución del material calcificado es de crucial importancia en la rigidez y resistencia óseas y difiere para el hueso cortical y el esponjoso. El único caso en que hay una correspondencia directa entre masa ósea (área de sección transversal) y resistencia es para el hueso compacto cargado en compresión. La resistencia a doblarse y a la torsión en los huesos largos depende estrechamente de la periferización del tejido cortical y el mejor indicador de este aspecto de la arquitectura es el momento de inercia de la sección transversal. En el hueso esponjoso, la disposición de las trabéculas, su interconectividad, además de su espesor y número, son determinantes de su resistencia. La presencia de microfracturas y perforaciones reduce la conectividad intertrabecular y la resistencia sin afectar la masa.

Los pacientes con IRCT presentan una enfermedad ósea llamada genéricamente osteodistrofia renal. Esta enfermedad es muy heterogénea y originalmente se caracterizaba por alteraciones en la tasa de remodelación ósea, distinguiéndose lesiones de alto recambio óseo y de bajo recambio óseo. Hoy en día la nueva clasificación de osteodistrofia renal, denominada MTV propuesta por la KDIGO,¹⁶ sugiere incluir además del recambio o *turnover* óseo (T), la mineralización (M) y el volumen óseo (V). Un cambio en cualquiera de estos tres componentes altera la resistencia ósea: excesiva resorción ósea, como la provocada por hiperparatiroidismo grave; alteraciones en la mineralización, como las provocadas por la acumulación de aluminio, o la disminución del volumen óseo con respecto al volumen óseo total (definición histomorfométrica de osteoporosis), como ocurre en la posmenopausia.

Propensión a las caídas

La propensión a caerse es un factor determinante bien establecido de fracturas de cadera. La causa de la mayor propensión a caerse, especialmente en la población geriátrica, es multifactorial.¹⁷ El uso de cuatro o más medicaciones es un importante factor de riesgo de caídas en la población general.¹⁸ Son particularmente importantes las drogas psicoactivas, como los inhibidores de la recaptación de serotonina, las benzodiazepinas, los antipsicóticos, los antidepresivos tricíclicos y los anticonvulsivos, todos los cuales se asocian fuertemente con las caídas.^{19,20} Otros factores de riesgo son la edad avanzada, la osteoartritis y

la artritis, alteraciones del equilibrio, alteraciones visuales, depresión y los déficit cognitivos.¹⁷ No es sorprendente que el riesgo de caerse se correlacione positivamente con el número de factores de riesgo presente. En la población con IRCT en diálisis se debe considerar, además de lo anterior, las fluctuaciones en la presión arterial, las comorbilidades como la diabetes y la enfermedad vascular, la polineuropatía provocada por la propia IRC o por la diabetes y la polifarmacia que reciben estos pacientes.

Hasta recientemente no había datos disponibles sobre incidencia y factores de riesgo de caídas en la población en hemodiálisis, a pesar de un notable incremento en la edad de los pacientes en diálisis en las últimas dos décadas. Desmet y col. estudiaron prospectivamente la incidencia de cualquier caída (incluso menor) en 308 pacientes de 8 unidades de diálisis de Bélgica.²¹ El registro de las caídas fue efectuado en forma semanal por el personal de enfermería de cada unidad, que también registró al inicio los factores de riesgo potenciales de fractura (que incluyeron demografía, parámetros bioquímicos, tratamientos con drogas y comorbilidades). Estos autores detectaron una incidencia anual de 1.18 caídas por paciente/año; un tercio de estas caídas requirió algún tipo de cuidado médico. Los factores de riesgo de caídas incluyeron la edad avanzada, la diabetes, la toma de cualquier antidepresivo y la imposibilidad de caminar 10 metros sin ayuda. En otro estudio, Cook y col. siguieron en forma prospectiva 162 pacientes de 65 años o mayores en hemodiálisis.²² La incidencia de caídas fue de 1.6 por paciente/año. Los factores de riesgo detectados fueron edad avanzada, mayor comorbilidad, menor presión media sistólica prediálisis e historia de caídas. A pesar de la ausencia de grupo control de pacientes de similar edad sin terapia dialítica en estos estudios, ellos sugieren que la incidencia de caídas es, *grosso modo*, el doble del de la población general. Jamal y col. encontraron también que una mejor función neuromuscular determinada por la distancia recorrida en una caminata de 6 minutos y un más rápido TUG (*time up and go*), se asociaba a reducción en el riesgo de fracturas.

¿Cuál es el mejor método para evaluar riesgo de fractura en la población con IRCT en diálisis?

Identificar los pacientes con mayor riesgo de presentar fracturas es fundamental para llevar adelante terapias preventivas. La densitometría ósea es comúnmente usada para diagnosticar osteoporosis y predecir el riesgo de fractura en la población general, especialmente en las mujeres posmenopáusicas. Las guías K/DOQI de la *National Kidney Foundation* (NKF) de 2003 recomiendan el uso de la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) para valorar la densidad mineral ósea (DMO) a todos los pacientes en hemodiálisis, ya sea que tengan fracturas o que tengan factores de riesgo de osteoporosis; además, el grupo de osteoporosis de la NKF recomienda la valoración de la DMO al inicio de la diálisis y cada 2 años de allí en adelante.^{23,24} Sin embargo, en diversos estudios la DXA no se ha correlacionado claramente con el riesgo de fractura en la población con IRCT en diálisis.^{25,26}

El *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* ha sugerido que la técnica de tomografía computarizada cuantitativa periférica (TCCP) podría ser útil para valorar diferencialmente pérdidas en hueso cortical y en hueso trabecular y podría ser mejor para cuantificar la pérdida ósea en los pacientes con IRCT.¹⁶ Jamal y col. encontraron que una reducción de la densidad volumétrica del hueso cortical determinada por TCCP se asociaba a fracturas (OR = 16.67; 95% CI: 2.94-83.33), así como la disminución en su área

y espesor, mientras que ellas no se asociaban con la densidad del hueso trabecular.²⁷ Jamal concluyó que si esos hallazgos se confirmaban en estudios prospectivos, la TCCP podría ser usada para identificar los pacientes en hemodiálisis con mayor riesgo de fracturarse.

Prevención de fracturas de cadera en IRCT

A pesar de que muchos factores de riesgo de fractura de cadera en la población con IRCT son fijos (edad, sexo, raza, duración de la terapia dialítica etc.), hay otros que podrían ser modificables. El manejo óptimo de los parámetros del metabolismo mineral, en especial los niveles de PTH, podría mejorar la calidad ósea y reducir el riesgo de fractura, pero hasta ahora no hay pruebas que lo demuestren.

Ya que las caídas son el otro factor fundamental en la producción de fracturas es razonable tratar de reducir las. A pesar de que no se han llevado a cabo estudios de prevención de caídas en la población en diálisis, la literatura geriátrica puede dar una orientación. Ya que como dijimos anteriormente la etiología de las caídas es multifactorial, es importante primero realizar una evaluación completa del riesgo, seguida de intervenciones dirigidas. Debería evaluarse el riesgo-beneficio de todas las medicaciones, y las medicaciones no esenciales deberían interrumpirse. Existen informes claros de que si se reduce el número de medicaciones a menos de cuatro se reduce el riesgo de caídas.²⁸ La valoración más crítica debe hacerse sobre las medicaciones psicoactivas. Se ha demostrado que la interrupción gradual de antidepresivos, benzodiazepinas, antipsicóticos y otras medicaciones que induzcan sueño se asocia con reducción de las caídas.²⁹

En la valoración multifactorial es esencial evaluar la cintura pelviana, la fuerza y coordinación muscular y el equilibrio. La prueba de "levantarse y marchar" (del inglés *get-up and go test*) es comúnmente usada por los geriatras como observación rápida y práctica de estos tres aspectos de la movilidad.³⁰ Para efectuar una versión informal de esta prueba se debe pedir al paciente que se levante de su silla, preferentemente sin usar sus brazos para empujarse

hacia la posición de parado, caminar unos pocos metros, rotar 180 grados y retornar a su silla. Una vez que el paciente se sienta, ver si lo hace como un movimiento controlado o se deja caer en la silla descontroladamente. Si el paciente está inestable o es incapaz de efectuar la transferencia, se debe referir el paciente a un fisioterapeuta para el entrenamiento de la condición alterada.

Ya que la mayor parte de las caídas se producen en el domicilio, es importante referir al paciente a un terapeuta ocupacional para que evalúe el domicilio en búsqueda de factores ambientales de riesgo que puedan modificarse para incrementar la seguridad en el domicilio. Las recomendaciones generalmente incluyen la remoción de cables y alfombras que puedan deslizarse, usar calzado adecuado antideslizante, tener una adecuada iluminación de los ambientes, el uso de barandas, sillas de ducha y superficies no deslizantes en el interior de las bañaderas así como en escaleras. El fisioterapeuta también podrá detectar conductas riesgosas, como subirse a sillas o escaleras pequeñas para alcanzar objetos altos o cortinas.

Conclusión

Las fracturas de cadera son mucho más frecuentes en los pacientes con IRCT que en la población general y se asocian con altas tasas de mortalidad al año, cercanas al 50% en los pacientes en diálisis. Se han identificado diversos factores de riesgo, varios de los cuales no son modificables pero otros son pasibles de intervención médica. La prevención y el tratamiento se ven dificultados ya que las herramientas diagnósticas para evaluar la calidad y resistencia ósea son limitadas, especialmente la utilidad de la DXA. A pesar de esto, la prevención de las caídas parece ser una intervención útil y factible. Medidas que han sido útiles en la población geriátrica, como la evaluación multifactorial del riesgo de caídas, con intervenciones dirigidas a incrementar la movilidad, mejorar la fuerza y la coordinación muscular, reducir la polifarmacia –especialmente los psicotrópicos– y remover del ambiente doméstico los elementos riesgosos, podrían tener un efecto protector similar en la población en diálisis.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

El autor manifiesta que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Zuckerman JD. Hip fracture. *N Engl J Med* 333(4):1519-1525, 1996.
- Lu-Yao GL, Baron JA, Barrett JA, Fisher ES. Treatment and survival among elderly Americans with hip fracture: a population-based study. *Am J Public Health* 84:1287-1291, 1994.
- Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, Wong C, Stehman-Breen C. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 58:396-339, 2000.
- Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham, Mason N, Prutz KG, Young EW, Pisoni RL. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 70(7):1358-66, 2006.
- Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. *Am J Kidney Dis* 44(4):672-9, 2004.

- Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 17(11):3223-32, 2006.
- Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Ishani A, Shlipak MG, Stone KL, Cauley JA, Jamal SA, Antonucci DM, Cummings SR. Osteoporotic Fractures Research Group. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med* 167(2):133-9, 2007.
- Dooley AC, Weiss NS, Kestenbaum B. Increased risk of hip fracture among men with CKD. *Am J Kidney Dis* 51(1):38-44, 2008.
- Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, Gillen DL, Heckbert SR, Wong Cs, Ball A, Weiss NS. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 58(5):2200-5, 2000.
- Ball MD, Gillen DL, Sherrard DJ, Weiss NS, Wmerson SS, Seliger SL, Kestenbaum BR, Stehman-Breen CO. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 288(23):3014-8, 2002.

- Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 47(1):149-56, 2006.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthim N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15(8):2208-18, 2004.
- Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 36(6):1115-21, 2000.
- Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of calcimimetic Cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kid Int* 68:1793-1800, 2005.
- Ferretti JL. Biomechanical properties of Bone. In Genannt HK, Guglielmi G, Jergas M, EDS. Osteoporosis and bone densitometry. Berlin: Springer; pp. 143-161, 1997.

Detección de *Streptococcus agalactiae* en embarazadas y su importancia en la prevención de la sepsis neonatal temprana

Detection of Streptococcus agalactiae in pregnant women. Impact on prophylaxis of early-neonatal sepsis



Jordi Bosch Mestres, Columnista Experto de SIIC
Médico Consultor del Servicio de Microbiología, Hospital Clínico de Barcelona (sede Maternidad), Barcelona, España
Marina Rico Calvo de Mora, Diplomada en Enfermería, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España
Ana Diz Pazos, Técnico de Laboratorio, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España

Abstract

Streptococcus agalactiae (GBS) vagino-rectal colonization in pregnant women are studied, comparing percentage of colonization and efficacy of intrapartum prophylaxis of early-neonatal sepsis (ENS) for GBS with results of previous studies. Between 2002 and 2005, 5 670 vagino-rectal swabs from pregnant women are processed for detection of GBS. Culture was made in New GBS medium and selective Todd-Hewitt broth. Culture was positive for GBS in 1 028 samples (18.1%): growth was detected in New GBS medium in 87.9% of cases and only in selective broth in the other 12.1%. We observed an increasing in detection of GBS carriers from 6.9-9.4% when we used blood-agar with antibiotics, to 13-14.2% when we added a selective broth, and to 16.2-18.1% when rectal swab was also take. Efficacy of prevention of ENS due to GBS was high after the introduction of culture in selective broth and vagino-rectal culture, decreasing their incidence to 0.13 cases per 1 000 live neonates. A good system for detection of GBS in pregnant women increase the efficacy of prevention of ENS due to GBS.

Key words: *Streptococcus agalactiae*, vagino-rectal culture, group B streptococcus, early-neonatal sepsis, antibiotics intrapartum prophylaxis



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

Resumen

Estudiamos la colonización vagino-rectal por *Streptococcus agalactiae* (EGB) en embarazadas, comparando el porcentaje de colonización y la eficacia de la profilaxis de la sepsis neonatal temprana (SNT) por EGB con los observados en estudios anteriores. Entre 2002 y 2005 se procesaron 5 670 hisopados vagino-rectales de mujeres embarazadas para la detección de EGB. El cultivo se realizó en *New GBS medium* y en caldo selectivo Todd-Hewitt. El cultivo fue positivo para EGB en 1 028 muestras (18.1%): el crecimiento se detectó en *New GBS medium* en el 87.9% de los casos y solamente en el caldo selectivo en el 12.1% restante. Se constató un incremento en la detección de portadoras de EGB desde el 6.9%-9.4% cuando se utilizaba agar sangre con antibióticos, al 13%-14.2% cuando se añadió caldo selectivo, y hasta el 16.2%-18.1% al realizar además cultivo rectal. Los resultados del programa de prevención de la SNT por EGB mejoraron con la introducción del cultivo en caldo selectivo y del cultivo vagino-rectal, disminuyendo su incidencia hasta 0.13 casos por mil recién nacidos vivos. La adecuada detección de EGB en las gestantes influye decisivamente en la eficacia de las medidas de prevención de la SNT por EGB.

Palabras clave: *Streptococcus agalactiae*, estreptococo del grupo B, cultivo vagino-rectal, sepsis neonatal temprana, profilaxis antibiótica intraparto

Introducción

Streptococcus agalactiae o estreptococo beta hemolítico del grupo B (EGB) se convirtió en las décadas de 1970 a 1980 en el principal causante de la sepsis y meningitis neonatal temprana (SNT).^{1,2} La infección se producía principalmente en recién nacidos prematuros hijos de madres con factores de riesgo, aunque no era infrecuente que afectara a recién nacidos a término sin factores de riesgo.^{3,4}

En 1983, Boyer demostró la posibilidad de prevenir la infección administrando profilaxis antibiótica intraparto (PAI) a las gestantes portadoras vaginales de EGB.^{5,6} La adopción de medidas de profilaxis en estas pacientes fue controvertida hasta la publicación, en 1996, de las recomendaciones de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).⁷

Nuestro hospital, ante el incremento de los casos de SNT por EGB decidió en 1989 iniciar un programa de prevención de estas infecciones basado en la detección de las gestantes portadoras de EGB y la consiguiente administración de PAI en estas pacientes.⁸

Los resultados que presentamos a continuación son los obtenidos en los últimos estudios que realizamos sobre los medios de cultivo para la detección de EGB y la eficacia de nuestro programa de prevención.

Material y métodos

Detección de EGB

Entre marzo de 2002 y agosto de 2005 se recibieron en el Laboratorio de Microbiología de nuestro hospital 5 670 hisopados vagino-rectales de mujeres embarazadas para cultivo selectivo de EGB.

La muestra fue obtenida por el obstetra, mediante el mismo hisopo, primero de la vagina y después del recto de la gestante. El hisopo se introdujo en medio de transporte de Amies y se remitió al Laboratorio para su proce-

Recepción: 27/3/2007 - Aprobación: 2/12/2007

Primera edición, www.siiic.salud.com: 16/1/2008

Enviar correspondencia a: Jordi Bosch Mestres, Hospital Clínico de Barcelona (sede Maternidad), 08028, Barcelona, España
jobosch@clinic.ub.es

samiento. La toma se realizó a las 35-37 semanas de gestación, excepto en los casos de amenaza de parto prematuro o de amniorrhexis pretérmino, en que se obtuvo en el momento del ingreso de la paciente en el hospital.

El cultivo se realizó en media placa de *New GBS Medium* (MAIM, España) y en un tubo con 2 ml de caldo selectivo: caldo Todd-Hewitt (Oxoid, Gran Bretaña) con 5% de suero de caballo (Biomérieux, Francia) y 15 µg/ml de amikacina (Normon, España). Las placas de *New GBS Medium* se incubaron en una jarra con atmósfera anaerobia, y se efectuó su lectura a las 24 y 48 horas de incubación, para detectar la presencia de colonias de color naranja específicas de EGB. Si a las 24 horas de incubación no se detectaba crecimiento de EGB, se procedía a la resiembra de 10 ml del caldo selectivo en media placa de agar sangre con ácido nalidíxico y colistina (AS-ANC, Biomérieux, Francia), que era incubada en atmósfera aerobia con un 5% de CO₂ durante 24 horas. Si se observaba la presencia de colonias betahemolíticas sugestivas de EGB, se realizaba una prueba de aglutinación con látex mediante el reactivo Slidex Strep B (Biomérieux, Francia).

Los resultados obtenidos se compararon con los observados en anteriores trabajos realizados en nuestro hospital.

Eficacia de la profilaxis antibiótica intraparto

Las gestantes portadoras de EGB recibían, en el momento del ingreso en nuestro hospital con dinámica uterina o rotura de membranas, profilaxis con penicilina (o ampicilina) intravenosa (clindamicina o eritromicina en caso de alergia a la penicilina). Ante la sospecha de infección intraamniótica, de fiebre intraparto > 38°C, de amniorrhexis pretérmino o de parto prematuro (< 37 semanas de gestación), la paciente recibía ampicilina y gentamicina intravenosas, y en caso de amniorrhexis prolongada (> 18 horas) a término (> 37 semanas) la paciente recibía amoxicilina-clavulánico intravenoso (clindamicina y gentamicina en caso de alergia a la penicilina).

Se realizó el diagnóstico de sepsis o meningitis neonatal temprana (SNT) ante la presencia de un recién nacido con clínica y analítica sugestivas de infección y hemocultivo o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) o ambos positivos para EGB durante las primeras 72 horas de vida.

Se analizaron todos los casos de SNT detectados en nuestro hospital desde 1985 a 2004, estudiando la incidencia de esta infección en los distintos períodos de tiempo.

Resultados

Detección de EGB

De los 5 670 hisopados vagino-rectales, resultaron positivos para EGB 1 028 (18.1%). En 904 casos (87.9%) se observó crecimiento en la placa de *New GBS Medium*: el crecimiento fue considerado muy abundante (> 100 colonias) en 453 casos (44.1%), abundante (25-100 colonias) en 249 casos (24.2%) y escaso (< 25 colonias) en 202 casos (19.6%). En 124 casos (12.1%) la presencia de EGB se detectó solamente en la resiembra del caldo selectivo, el cultivo en placa fue negativo.

En la Tabla 1 se comparan los resultados obtenidos en el presente estudio con los observados en estudios previos publicados por nuestro hospital.

En 1989-1990, estudiamos exclusivamente la colonización vaginal por EGB mediante cultivo en placa de AS-ANC, obtuvimos un porcentaje de portadoras vaginales de EGB del 6.9%.⁸ En 1991-1994, utilizando el mismo método, el porcentaje de portadoras vaginales de EGB fue del 9.4%.⁹

Tabla 1. Casos de SNT-EGB (entre 1989 y 2004) en función del cultivo materno, la profilaxis intraparto y el origen (interno o externo) del paciente.

	1989-90	1991-94	1995-96	1997-2000	2001-04
Cultivo EGB positivo/Profilaxis intraparto: sí	0	1	1	1	0
Cultivo EGB positivo/Profilaxis intraparto: no	1	1	0	0	0
Cultivo EGB no realizado	3	0	0	0	2
Cultivo EGB negativo	5	5	2	1	0
Total casos internos	9	7	3	2	2
Incidencia (por 1 000 RNV)	1.89	0.82	0.84	0.26	0.13
Total casos externos	4	9	7	7	7

En 1996-1997, estudiamos la colonización vaginal por EGB mediante el cultivo en placa de AS-ANC y en un medio selectivo disco-caldo (2 ml de caldo Müeller-Hinton con 5% de suero de caballo y 15 µg/ml de amikacina, concentración obtenida al añadir un disco de antibiograma de 30 µg de amikacina al caldo); detectamos un 13% de portadoras vaginales de EGB; el medio selectivo disco-caldo nos permitía detectar un 3.1% adicional de portadoras.¹⁰

En 1997-2000, el estudio se realizó de forma similar, mediante el cultivo en placa de AS-ANC y en caldo selectivo Todd-Hewitt (2 ml de caldo con 5% de suero de caballo y 15 µg/ml de amikacina), detectándose un 14.2% de portadoras vaginales de EGB.¹¹

En el año 2001 probamos la eficacia del medio de Granada, junto con el AS-ANC y el caldo selectivo Todd-Hewitt, y estudiamos la colonización vaginal y rectal mediante el empleo de dos hisopos distintos. El porcentaje de colonización por EGB fue del 13.9% para la toma vaginal y del 16.2% considerando ambas tomas, vaginal y rectal. El medio de Granada nos permitía obtener un resultado positivo en menos de 24 horas en la mayoría de las pacientes portadoras, especialmente cuando procesábamos ambas muestras, vaginal y rectal.¹²

Eficacia de la profilaxis antibiótica intraparto

Los casos de SNT por EGB diagnosticados en nuestro hospital entre 1985 y 2004 y su incidencia en los distintos períodos se exponen en la Figura 2.

Entre 1985 y 1988 se diagnosticaron 16 casos de SNT por EGB, 14 de ellos nacidos en nuestro centro, con una incidencia de 1.51 por 1 000 recién nacidos vivos (RNV). Durante estos años no existía ningún programa de prevención de la infección.

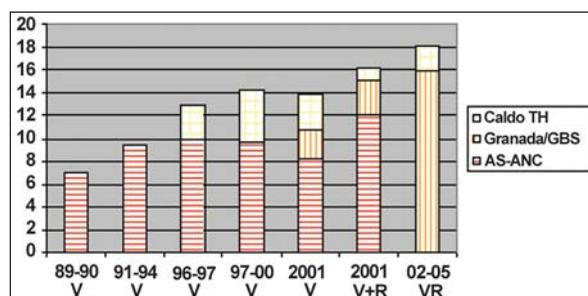


Figura 1. Porcentaje de portadoras de EGB detectadas en los distintos años y en función de la muestra y el medio de cultivo utilizados. V: vaginal; R: rectal; VR: vagino-rectal; TH: Todd-Hewitt; GBS: *New GBS medium*; AS-ANC: agar sangre con ácido nalidíxico y colistina.

En 1989-1990, iniciamos el programa de detección de la colonización vaginal por EGB a las 28 semanas de gestación y posterior administración de PAI con ampicilina a las gestantes portadoras. El porcentaje de gestantes portadoras que recibieron PAI fue 78.7%. Durante ese período diagnosticamos 13 casos de SNT por EGB, 9 de ellos nacidos en nuestro centro, con una incidencia de 1.89 por 1 000 RNV.⁸

En 1991-1994, seguimos con el programa de prevención, retrasando el cultivo vaginal de EGB hasta las 32 semanas de gestación. El porcentaje de gestantes portadoras que recibieron profilaxis antibiótica intraparto fue de 93.5%. Durante ese período diagnosticamos 16 casos de SNT por EGB, 7 de ellos nacidos en nuestro centro, con una incidencia de 0.82 por 1 000 RNV.⁹

En 1995-1996 los resultados obtenidos fueron similares, diagnosticándose 10 casos de SNT por EGB, 3 de ellos nacidos en nuestro centro, con una incidencia de 0.84 por 1 000 RNV.

En 1997-2000, tras la introducción del caldo selectivo para EGB y al realizar el cultivo vaginal a las 35-37 semanas de gestación, detectamos 9 casos de SNT por EGB, sólo 2 de ellos nacidos en nuestro centro, por lo que la incidencia disminuyó hasta 0.26 por 1 000 RNV.

En 2001-2004, tras la introducción del estudio de la colonización vaginal y rectal, observamos 7 casos de SNT por EGB, 2 de ellos nacidos en nuestro centro, con lo que la incidencia descendió a 0.13 por 1 000 RNV.

Al estudiar los pacientes con SNT por EGB nacidos en nuestro hospital desde 1989, observamos lo siguiente:

a) en 5 casos no se realizó el cultivo para EGB en la madre: 3 casos en el primer período (1989-1990), en que el cumplimiento del protocolo fue bajo, y 2 más en el último (2001-2004), ambos en gestantes que ingresaron con parto prematuro y fiebre intraparto.

b) en 13 casos el cultivo selectivo para EGB fue negativo: 12 casos entre 1989 y 1996, cuando sólo se realizaba el estudio de la colonización vaginal mediante el cultivo en AS-ANC, 1 caso cuando se realizaba el estudio de la colonización vaginal mediante el cultivo en caldo selectivo (1997-2000) y ningún caso a partir del año 2000, cuando ya se realizaba el estudio de la colonización vaginal y rectal.

c) en 2 casos en los primeros períodos (1989-1994), el cultivo selectivo para EGB fue positivo, pero no se administró PAI.

d) en 3 casos el cultivo selectivo para EGB fue positivo y se administró PAI: una madre alérgica a la penicilina recibió profilaxis con clindamicina y su hijo presentó meningitis; otra madre presentaba fiebre intraparto, y la tercera recibió la profilaxis sólo 15 minutos antes del parto.

Discusión

Streptococcus agalactiae (EGB) se convirtió en la primera causa de SNT en las décadas de 1970 y 1980, superando a otros microorganismos que históricamente habían sido la causa principal de esta infección, como *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* o *Escherichia coli* y otras enterobacterias.^{1,2}

Además, el EGB estaba también implicado en casos de sepsis neonatal tardía (entre los 4 y los 28 días de vida) y de diversas infecciones en la gestante, principalmente urinarias, intraamnióticas, endometritis e infección de la herida quirúrgica puerperal.^{13,14}

Los estudios de Boyer demostraron la posibilidad de prevenir la SNT por EGB mediante la administración de PAI a las gestantes portadoras,^{5,6} y la mayor incidencia de SNT por EGB en los hijos de gestantes que presentaban facto-

res de riesgo: fiebre intraparto (> 37.5°C), parto prematuro (< 37 semanas) y amniorrhexis prolongada (> 18 horas).³

El incremento de los casos de SNT por EGB y los estudios de Boyer y otros autores motivaron la aparición de dos estrategias distintas de prevención: la del *American College of Obstetrics and Gynaecologists*, que preconizaba la administración de PAI en todas las pacientes que presentaran alguno de los factores de riesgo (fiebre intraparto, parto prematuro o amniorrhexis prolongada),¹⁵ y la de la *American Academy of Pediatrics*, que preconizaba la detección de la colonización vaginal por EGB durante el tercer trimestre de gestación y la administración de PAI sólo a las gestantes colonizadas por EGB que además presentaran alguno de estos factores de riesgo.¹⁶

Una tercera opción, preconizada por otros autores y que es la que iniciamos en nuestro hospital, consideraba conveniente, por dos motivos, estudiar la colonización por EGB en toda gestante y administrar PAI a toda portadora, presentara o no factores de riesgo.¹⁷ Por un lado, administrar PAI solamente a las gestantes que, portadoras de EGB o no, presentaran algún factor de riesgo, excluía de su beneficio a los hijos de las pacientes sin factores de riesgo, que a pesar de tener menos probabilidades de infección

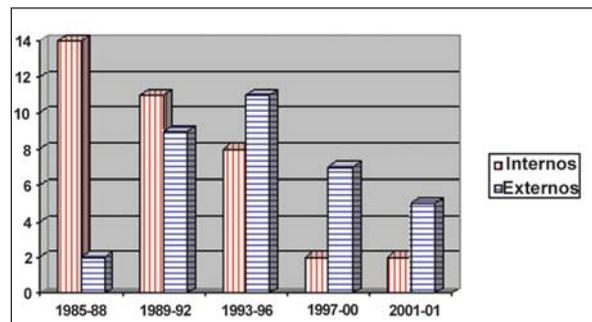


Figura 2. Número de pacientes con SNT por EGB entre 1985 y 2004 (divididos por cuatrienios): internos (nacidos en nuestro hospital) y externos (procedentes de otros hospitales).

constitúan un grupo numéricamente importante. Por otro lado, conocer que una gestante era portadora de EGB y esperar a administrarle la PAI hasta que presentara fiebre intraparto o amniorrhexis prolongada, implicaba una mayor exposición a la infección.

En 1996, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) apostaban ya por dos estrategias claramente diferenciadas: la administración de PAI a toda gestante portadora de EGB, independientemente de que presentara factores de riesgo o no, o bien su administración a todas las gestantes con factores de riesgo, sin previo estudio de la colonización por EGB.⁷

Aunque los estudios de Boyer sobre colonización vaginal por EGB se habían realizado ya empleando un caldo de cultivo selectivo,¹⁸ la detección de EGB en la vagina de la gestante se realizaba mediante diversos medios de cultivo. Unos eran medios en placa no selectivos, como agar sangre,¹⁹ o moderadamente selectivos, como agar sangre con ácido nalidíxico y colistina,¹⁰ o neomicina.²⁰ Otros empleaban caldos no selectivos de enriquecimiento, como el caldo de tioglicolato,²¹ o selectivos, como el Todd-Hewwit con amikacina,¹⁰ o con ácido nalidíxico y gentamicina.^{22,23}

Algunos autores intentaron la detección rápida de EGB mediante la tinción de Gram del exudado vaginal,²⁴ de escasa fiabilidad, o con técnicas de detección de antígeno como aglutinación de látex y coagulación, que se aplicaban directamente a la muestra vaginal²⁵ o previa incubación en un caldo selectivo.²⁶ La poca sensibilidad de es-

tas técnicas, que sólo detectaban colonizaciones muy intensas, hizo que se probaran técnicas de enzimo-inmunoensayo y de OIA,²⁷⁻²⁹ que no aumentaron de forma clara la sensibilidad y fueron finalmente desaconsejadas.

En la mayoría de los estudios se puso de manifiesto que la utilización de un caldo de enriquecimiento selectivo incrementaba los porcentajes de aislamiento de EGB y finalmente ésta fue la técnica de referencia.^{22,23,30}

En los años '80 y '90 se diseñaron nuevos medios de cultivo selectivos para EGB, como el Islam 31, el GBS medium 32 y el de Granada 33, medios en que las colonias de EGB presentan un color naranja característico que las diferencia del resto de los microorganismos. La facilidad en su lectura, el hecho de obtener resultados positivos en menos de 24 horas en muchas pacientes (un día antes que si se utiliza el caldo selectivo con posterior resiembra en placa) y su sensibilidad, mayor que los medios de agar sangre con antibióticos aunque menor que el caldo selectivo, motivaron que sean usados ampliamente,³⁴⁻³⁵ solos o en combinación con un caldo de enriquecimiento selectivo.

El empleo de técnicas de biología molecular para la detección de EGB se inició a finales de los '90 y demostró una buena sensibilidad.³⁶

Aunque solamente la colonización vaginal en la madre puede ocasionar la colonización del recién nacido, intraútero o a su paso por el canal del parto, y su posterior infección, la posibilidad de que la colonización rectal por EGB pueda conllevar finalmente la colonización vaginal, motivó que la mayoría de autores recomienden la práctica simultánea de cultivo vaginal y rectal para detectar EGB en las embarazadas.²²⁻²³ El empleo de dos hisopos distintos, vaginal y rectal, supone duplicar las muestras a procesar por el laboratorio, sin que la colonización en una u otra zona implique una conducta distinta en cuanto a la administración de PAI. Por este motivo, en nuestro centro se adoptó desde finales del 2002 el empleo de una sola toma vagino-rectal.

Entre 1989 y 1996, la cifra de portadoras de EGB detectadas mediante el cultivo vaginal en AS-ANC en nuestro hospital osciló entre el 6.9% y el 9.4%. Durante esos años diagnosticamos 12 casos de SNT por EGB en gestantes

con cultivo vaginal negativo para EGB. La baja sensibilidad del medio de cultivo utilizado o el hecho de que estos cultivos se realizaran a las 28 o 32 semanas de gestación fueron sin duda los que motivaron que durante esos años la incidencia de la infección permaneciera elevada, aunque descendió de 1.89 por 1 000 RNV de 1989-1990 a 0.82-0.84 por 1 000 RNV del resto del período. Sin embargo, y desde 1991, el número de pacientes nacidos en nuestro hospital (internos) con SNT por EGB fue menor que el de pacientes con SNT por EGB remitidos desde otros hospitales (externos).⁹

Los resultados de nuestra política de prevención mejoraron claramente a partir de 1997, gracias a la introducción del cultivo vaginal en caldo selectivo y, a partir del 2001, del estudio de la colonización vaginal y rectal, observando una incidencia de SNT por EGB de 0.26 y 0.13 casos por 1 000 RNV. Durante estos años, el número de pacientes con SNT por EGB nacidos en otros centros y remitidos a nuestro hospital seguía siendo considerable.

Las nuevas recomendaciones de los CDC del año 2002 preconizaban ya de forma clara la detección de la colonización vagino-rectal por EGB en toda embarazada y la administración de PAI a toda gestante portadora de EGB, a las pacientes con fiebre intraparto o parto prematuro y a aquellas gestantes con factores de riesgo en las que no se hubiera estudiado la colonización por EGB.³⁰

Fruto de estas recomendaciones, las políticas de prevención de la SNT por EGB lograron buenos resultados de forma progresiva allí donde se han implementado.³⁷⁻⁴⁰

Prueba de ello son los estudios multicéntricos realizados en Barcelona (España) en los que también participó nuestro hospital. Así, en 1994, en que solo una parte de los 10 hospitales del grupo de estudio tenían implementadas políticas de prevención, la incidencia de la SNT por EGB fue de 1.92 casos por 1 000 RNV, cifra que fue disminuyendo progresivamente hasta alcanzar los 0.29 casos por 1 000 RNV en 1999, manteniéndose entre 1999 y 2003 con cifras de 0.26 a 0.37 por 1 000 RNV.⁴¹⁻⁴² Estos y otros trabajos⁴³ influyeron para que diversas sociedades científicas en España⁴⁴⁻⁴⁵ recomendaran en 1998 la adopción de medidas de prevención de la SNT por EGB basadas en la administración de PAI a las gestantes portadoras de EGB.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Freedman RM, Ingram DL, Gross I, Ehrenkranz RA, Warshaw JB, Baltimore RS. A half century of neonatal sepsis at Yale. *Am J Dis Child* 135:140-144, 1981.
2. Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, Baltimore RS. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 9:819-825, 1990.
3. Boyer KM, Gadzala CA, Burd LI, Fisher DE, Paton JB, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. I. Epidemiologic rationale. *J Infect Dis* 148:795-801, 1983.
4. Dillon HC, Khare S, Gray BM. Group B streptococcal carriage and disease: a 6-year prospective study. *J Pediatr* 110:31-36, 1987.
5. Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. III.

6. Interruption of mother-to-infant transmission. *J Infect Dis* 148:810-816, 1983.
6. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 314:1665-1669, 1986.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR* 45 (No. RR-7):1-24, 1996.
8. Bosch J, Ros R, Amorós M, Olivares R, Alvarez E. Infecciones perinatales por *Streptococcus agalactiae* y evaluación de un programa de prevención. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 11:70-79, 1993.
9. Bosch J, Palou A, Serra L, Alvarez E, Ricart MC, Ros R et al. Sepsis neonatal precoz por *Streptococcus agalactiae*: estudio de diez años (1985-1994) y eficacia de la profilaxis intraparto.

10. An Esp *Pediatr* 46:272-276, 1997.
10. Bosch J, Murillo S, Rico M, Salgado M. Utilidad de un medio selectivo disco-caldo para la detección de estreptococo del grupo B en la vagina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 16:83-84, 1998.
11. Bosch J, Murillo S, Rico M, Salgado M. Eficacia del caldo selectivo para el aislamiento de estreptococo del grupo B en muestras vaginales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 18(S1):25, 2000.
12. Bosch J, Martín RM, Jiménez de Anta MT. Estudio comparativo de tres medios de cultivo para detectar la colonización por estreptococo del grupo B. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 21:346-349, 2003.
13. Patterson MJ, Hafeez AB. Group B streptococci in human disease. *Bacteriol Rev* 40:774-792, 1976.
14. Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. *Clin Microbiol Rev* 11:497-513, 1998.

15. American College of Obstetricians and Gynecologists. Group B streptococcal infections in pregnancy. ACOG technical bulletin n° 170. Washington DC; American College of Obstetricians and Gynecologists, 1992.
16. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Guidelines for prevention of group B streptococcal infection by chemoprophylaxis. *Pediatrics* 90:775-778, 1992.
17. Katz VL, Moos MK, Cefalo RC, Thorp Jr. JM, Bowes WA, Wells SD. Group B streptococci: Results of a protocol of antepartum screening and intrapartum treatment. *Am J Obstet Gynecol* 170:521-526, 1994.
18. Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, Burd LJ, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis*;148:802-809, 1983.
19. Altaie SS, Dryja D. Detection of group B Streptococcus. Comparison of solid and liquid culture media with and without selective antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis* 18:141-144, 1994.
20. Dunne WM Jr. Comparison of selective broth medium plus neomycin-nalidixic acid agar and selective broth medium plus Columbia colistin-nalidixic acid agar for detection of group B streptococcal colonization in women. *J Clin Microbiol* 37:3705-3706, 1999.
21. Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VL, Markenson GR. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstet Gynecol* 88:811-815, 1996.
22. Philipson EH, Palermino DA, Robinson A. Enhanced antenatal detection of group B streptococcus colonization. *Obstet Gynecol* 85:437-439, 1995.
23. Platt MW, McLaughlin JC, Gilson GJ, Wellhoner MF, Nims LJ. Increased recovery of group B Streptococcus by the inclusion of rectal culturing and enrichment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 21:65-68, 1995.
24. Sandy II EA, Blumenfeld ML, Iams JD. Gram stain in the rapid determination of maternal colonization with group B beta-streptococcus. *Obstet Gynecol* 71:796-798, 1988.
25. Wald ER, Dashefsky B, Green M, Harger J, Parise M, Korey C, Byers C. Rapid detection of group B streptococci directly from vaginal swabs. *J Clin Microbiol* 25:573-574, 1987.
26. Lim DV, Morales WJ, Walsh AF. Lim group B strep broth and coagglutination for rapid identification of group B streptococci in preterm pregnant women. *J Clin Microbiol* 25:452-453, 1987.
27. Gentry IM, Hillier SL, Eschenbach DA. Evaluation of a rapid enzyme immunoassay test for detection of group B Streptococcus. *Obstet Gynecol* 78:397-401, 1991.
28. Baker CJ. Inadequacy of rapid immunoassays for intrapartum detection of group B streptococcal carriers. *Obstet Gynecol* 88:51-55, 1996.
29. Andreu A, Salcedo S F Heredia, J Gonzalez, RM Bartolomé, L Cabero. Evaluación de tres técnicas rápidas para la detección intraparto del estreptococo del grupo B. *An Esp Pediatr* 46:378-382, 1997.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. *MMWR* 51(No. RR-11):1-22, 2002.
31. Reardon EP, Noble MA, Luther ER, Wort AJ, Bent J, Swift M. Evaluation of a rapid method for the detection of vaginal group B streptococci in women in labor. *Am J Obstet Gynecol* 148:575-578, 1984.
32. Christensen K, Christensen P. A screening test (GBS-test) for urogenital carriage of group B streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 157:341-342, 1987.
33. De la Rosa M, Villareal R, Vega D, Miranda C, Martínez Brocal A. Granada médium for detection an identification of group B streptococci. *J Clin Microbiol* 18:779-785, 1983.
34. Rosa Fraille M, Rodríguez Granger J, Cueto López M, Sampedro A, Biel Gaye E, Haro JM, Andreu A. Use of Granada medium to detect group B streptococcal colonization in pregnant women. *J Clin Microbiol* 37:2674-2677, 1999.
35. García Gil E, Rodríguez MC, Bartolomé R, Berjano B, Cabero L, Andreu A. Evaluation of the Granada agar plate for detection of vaginal and rectal group B streptococci in pregnant women. *J Clin Microbiol* 37:2648-2651, 1999.
36. Kircher SM, Meyer MP, Jordan JA. Comparison of a modified DNA hybridization assay with standard culture enrichment for detecting group B streptococci in obstetric patients. *J Clin Microbiol* 34:342-344, 1996.
37. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 342:15-20, 2000.
38. Wilson CJ, Christensen F, Romero H, Bekes K, Silva L, Qualls CR. Prevention of group B streptococcus early-onset neonatal sepsis: comparison of the Center for Disease Control and Prevention screening-based protocol to a risk-based protocol in infants at greater than 37 weeks gestation. *J Perinatol* 20:491-495, 2000.
39. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Obstet Gynecol Surv* 60:637-639, 2005.
40. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* 54:1205-1208, 2005.
41. Juncosa T, Bosch J, Dopico E, Guardiola C, Lite J, Sierra M et al. Infección neonatal por *Streptococcus agalactiae*. Estudio multicéntrico en el área de Barcelona. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 16:312-315, 1998.
42. Andreu A, Sanfeliu J, Viñas L, Barranco M, Bosch J, Dopico E et al. Declive de la incidencia de la sepsis perinatal por estreptococo del grupo B (Barcelona 1994-2001). Relación con las políticas profilácticas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 21:174-179, 2003.
43. De Cueto M, Sánchez MJ, Molto L, Miranda JA, Herruzo AJ, Ruiz Bravo A, Rosa Fraille M. Efficacy of a universal screening program for the prevention of neonatal group B streptococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14:810-812, 1995.
44. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. *Prog Obstet Ginecol* 41:431-435, 1998.
45. Andreu A, De la Rosa M, Cabero L. Justificación de una política de prevención de la enfermedad perinatal por estreptococo del grupo B (EGB). *Recomendaciones. Enferm Infect Microbiol Clin* 17:138-140, 1999.

Pleiotropía en familias con leucemia linfocítica crónica

Pleiotropy in families with chronic lymphocytic leukemia



Anne-Lise Olsen, Columnista Experta de SIIIC
Medical Doctor, Scientific Fellow. Haematology Department, Aker University Hospital, University of Oslo, Oslo, Noruega
Tom B. Johannesen, Norwegian Cancer Registry, Oslo, Noruega
Bernt Ly, Medical Department, Division of Haematology, Rikshospital and Radium Hospital, Oslo, Noruega
Sven Ove Samuelsen, Biostatistical Department, Mathematic Institute, Oslo, Noruega
Geir Tjønnfjord, Medical Department, Division of Haematology, Rikshospital and Radium Hospital, Oslo, Noruega
Viggo Jønsson, MD, DrSciMed, Medical Department, Division of Haematology, Rikshospital and Radium Hospital, Medical Centre, Faculty Division Rikshospital, University of Oslo, Oslo, Noruega

Abstract

Pleiotrophy to chronic lymphocytic leukaemia (CLL) denotes the appearance of other types of lymphoproliferative disease in ancestors to the proband. In 35 parent-offspring pairs with parental CLL, 27 pairs (77%) had also CLL in the offspring, equal in maternal and paternal inheritance. In 8 offspring (23%) with non-CLL, there were 6 cases with other lymphoproliferative disease and 2 cases with polycythaemia vera. Hence, pleiotrophy to CLL comprises both lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. Related to anticipation, no difference in the age at onset of disease between parents and offspring was observed. It is discussed that these findings may well be in accordance with a non-Mendelian mode of transmission of CLL with many low-risk alleles each conferring a small genotypic risk of CLL. Furthermore, that the transmission of monoallelic genes reflects maternal imprinting (silence) of paternal genes as a consequence of pregnancy-related microchimerism.

Key words: chronic lymphocytic leukaemia, non-Hodgkin's lymphomas, lymphoproliferative disorder, pleiotropy

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

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) hereditaria está bien descrita.¹⁻⁴ En casos de agrupamiento familiar de LLC, la pleiotropía indica la aparición de otras enfermedades linfoproliferativas (ELP) distintas de la LLC en generaciones posteriores después del probando. Aunque la LLC es el diagnóstico más frecuente entre las enfermedades linfoproliferativas y los pares LLC-LLC constituyen la combinación padre-hijo predominante en las familias afectadas, también se observa en estas familias una frecuencia significativamente elevada de linfomas no Hodgkin (LNH), enfermedad de Hodgkin y mieloma múltiple (MM).⁵⁻⁷ Este ligamiento entre LLC y otros tipos de enfermedades linfoproliferativas puede asociarse con anticipación, sobre todo cuando se dispone de familias con más de dos generaciones para esta investigación genealógica. La anticipación

Resumen

La pleiotropía de la leucemia linfocítica crónica (LLC) indica la aparición de otros tipos de enfermedades linfoproliferativas en ancestros del probando. En 35 pares de padres-descendientes con LLC en los padres, 27 pares (77%) tenían también LLC en los descendientes, igual en herencia materna y paterna. En 8 descendientes (23%) sin LLC, hubo 6 casos con otra enfermedad linfoproliferativa y 2 casos con policitemia vera. Por ende, la pleiotropía de la LLC comprende tanto trastornos linfoproliferativos como mieloproliferativos. En relación con la anticipación, no se observó ninguna diferencia en la edad al inicio de la enfermedad entre padres e hijos. Se debate que estos hallazgos puedan estar de acuerdo con un modo no mendeliano de transmisión de la LLC con muchos alelos de bajo riesgo que confieren un pequeño riesgo genotípico de LLC. Además, la transmisión de los genes no alélicos refleja la impronta (silenciamiento) materna de los genes paternos como consecuencia del microquimerismo relacionado con el embarazo.

Palabras clave: leucemia linfocítica crónica, linfomas no Hodgkin, trastorno linfoproliferativo, pleiotropía

significa una edad más temprana de inicio y un curso más agresivo de la enfermedad en los descendientes que en los padres.^{3,8-11} La mayoría de las investigaciones sobre pleiotropía de las ELP se basan sobre el agrupamiento computarizado de miembros de la familia extraídos del registro de personas civiles y relacionado con casos de enfermedad linfoproliferativa de un registro de cáncer.²⁻⁴ Esta técnica cuantitativa permite la detección de una gran cantidad de pacientes pero no tiene en cuenta a los miembros de la familia alejados de las generaciones centrales ni miembros ilegítimos de la familia. El propósito de este artículo es describir la composición de la pleiotropía en la LLC familiar, sobre la base de una muestra cualitativa de 34 árboles genealógicos, y explicar los hallazgos en relación con el posible mecanismo genético en la enfermedad linfoproliferativa.

Materiales y métodos

Pacientes

Durante los últimos 4 años interrogamos a casi 600 de nuestros pacientes con ELP en Dinamarca y Noruega acer-

Recepción: 28/3/2007 - Aprobación: 10/10/2007

Primera edición, www.siiic.salud.com: 6/11/2007

Enviar correspondencia a: Viggo Jønsson, Aker University Hospital, University of Oslo, NO-0514, Oslo, Noruega
viggo.jonsson@medisin.uio.no

ca de si podían tener o habían tenido otros miembros de la familia con un trastorno sanguíneo.

La pregunta sobre la ELP familiar formaba parte de la entrevista clínica y por lo tanto correspondía a cada paciente responder o no y se les dejaba retirarse y controlar los datos de la familia y rastrear a miembros sanos. Todos los pacientes quisieron participar. Esta pregunta fue ajustada individualmente y modulada en términos tales como LLC y se mencionaron las otras leucemias crónicas, LNH de subgrupos B o T, enfermedad de Hodgkin y MM.¹²⁻¹⁴ Cuando fue necesario se apeló a términos antiguos como linfogranulomatosis, linfosarcoma, enfermedad de Kähler, etc. Se le permitió a cada paciente que considerara la pregunta hasta la siguiente visita y tal vez la discutiera en su hogar para que diera la mejor respuesta posible. Más del 50% de los pacientes recordaron familiares que habían tenido cáncer de cualquier tipo o malformaciones congénitas, a partir de los cuales se hicieron nuevas preguntas y la reconstrucción del árbol genealógico en papel y, al mismo tiempo, se marcaban a menudo otros casos de enfermedad linfoproliferativa familiar.

Tabla 1. Pares padre-hijo con LLC en los padres.

Madre-descendiente	n	%	Edad al inicio de la enfermedad ¹⁾		p = 0.832 ²⁾
			Padre	Descendiente	
LLC - LLC	16	84	40, 44, 50 , 78, 82	44, 55, 58 , 70, 71	
LLC - macroglobulinemia de Wälldenstrom	1				
LLC - pre LLA B	1				
LLC - PV	1				
Padre-descendiente					
LLC - LLC	11	69	46, 55, 68 , 75, 86	44, 51, 58 , 69, 84	p = 0.946
LLC - LNH T	1				
LLC - LH	1				
LLC - GMII IgM	1				
LLC - LNH DCG	1				
LLC - PV	1				
LLA	35		44, 50, 64 , 78, 86	44, 51, 58 , 69, 84	p = 0.451
LLC - LLC	27	77	44, 48, 64 , 78, 86	44, 51, 58 , 69, 84	p = 0.563
LLC - ELP distinta de la LLC	6	17			
LLC - EMP	2	6			

1) En negrita, en el centro, se indica la edad mediana al inicio, rodeada por el intervalo intercuartílico. El primer valor y el último valor indican mínimo y máximo, respectivamente.

2) Prueba de rangos signados de Wilcoxon para diferencias de pares, de dos colas.

LLA: leucemia linfoblástica aguda; LLC: leucemia linfocítica crónica; LNH DCG: linfoma no Hodgkin difuso de células grandes; LH: linfoma de Hodgkin; ELP: enfermedad linfoproliferativa; GMII: gammapatía monoclonal de importancia incierta; EMP: enfermedad mieloproliferativa; LNH: linfoma no Hodgkin; LNH T: linfoma no Hodgkin linfocítico de células T; PV: policitemia vera.

Se señalaron 35 pares padre-hijo (Tabla 1) en los que un padre tenía LLC y el descendiente LLC u otra enfermedad maligna hematopoyética, linfoproliferativa o mieloproliferativa, en 34 familias consecutivas con dos o más casos de ELP. Las 34 familias proporcionaron 85 generaciones con un total de 302 miembros de la familia para el estudio. Como la intención era estudiar sólo la pleiotropía relacionada con la LLC, se excluyeron los pares padre-hijo con trastornos linfoproliferativos distintos del LLC en los padres. Se excluyeron también los pares tío/tía - sobrino/sobrino.

Los diagnósticos y la combinación padre-hijo de la enfermedad linfoproliferativa fueron verificados a partir de un control cruzado con *The Cancer Registry* en Dinamarca o Noruega, y con las historias clínicas y la revisión de las piezas de histopatología y los hallazgos de laboratorio, que incluyeron resultados de la citometría de flujo y la citogenética cuando estaban disponibles.

Los dos casos de policitemia vera en el material fueron

establecidos según los criterios diagnósticos estándar que comprendían valores de hemoglobina y hematocrito elevados en sangre venosa, médula ósea hiperplásica típica, ligera esplenomegalia combinada con una concentración cercana a cero de eritropoyetina en sangre. Lamentablemente, estos pacientes no estaban en el momento disponibles para la clasificación adicional de la policitemia vera según la expresión de receptores JAK y PRV.¹⁵

Estadística

Se utilizó la prueba de rangos signados de Wilcoxon para las diferencias de pares en todas las comparaciones de edad al inicio de la enfermedad en los pares padre-hijo, se indican los valores de p de dos colas (Tabla 1). Para evitar los datos dependientes, sólo se utilizó un par padre-hijo por familia, en los casos en que había más pares en la misma familia siempre utilizamos el más antiguo, es decir el par P-F1.

Resultados

La Tabla 1 muestra una conservación importante en la transmisión de la LLC, 77% de un total de 35 pares padre-hijo mostraron una combinación LLC-LLC (16, 84% de los 19 pares maternos, y 11, 69%, de los pares paternos). Hubo 8, 23%, de pares padre-hijo con combinaciones pleiotípicas, 6, 17%, con LLC-enfermedad linfoproliferativa distinta de LLC y también 2 pares con LLC en los padres y enfermedad mieloproliferativa en los descendientes, en ambos casos policitemia vera. No se observó ninguna diferencia entre la herencia materna y paterna ($p > 0.1$).

Las edades al inicio de la enfermedad en los padres y en los descendientes no fueron estadísticamente diferentes, ni tampoco cuando se compararon los pares paternos y maternos con combinación LLC-LLC ni cuando se compararon en conjunto todos los pares padre-hijo (Tabla 1).

Estimación de datos

La validez de estos datos está relacionada con el gran tamaño de la muestra, que consiste en 35 pares padre-hijo provenientes de 34 familias. Los diagnósticos y la relación familiar fueron controlados cuidadosamente con los archivos hospitalarios o el *Cancer Registry* y el *Civil Number Registry*.

Es posible que exista un sesgo en los datos dado que algunas de las personas saludables incluidas, es decir miembros de la familia sanos, seguían con vida en el momento del registro y por lo tanto pueden potencialmente presentar más tarde un TLP. Sólo las personas que fallecieron antes del registro han sido observadas lo suficiente, lo cual constituye un problema real en el trastorno linfoproliferativo porque la mayoría de los pacientes que tienen este trastorno son ancianos. Por ejemplo, la edad media al momento del inicio del LLC en nuestro material es de 68 años. Además, el sesgo puede estar relacionado con un número subregistrado de trastornos asintomáticos y de bajo grado sin síntomas, como por ejemplo linfocitosis clonal de significado incierto,¹⁶ gammapatía monoclonal de significado incierto¹⁷ y maltomas incipientes,¹⁸ que evidentemente fueron pasados por alto entre los miembros de la familia de las generaciones más antiguas que se sometieron a procedimientos de diagnóstico hematológico

décadas atrás y mucho antes de que se definieran estos diagnósticos de bajo grado de malignidad.

Discusión

Nuestros datos (Tabla 1) confirman la presencia de una pleiotropía del 23% en la transmisión de la LLC de padres a hijos. Esta frecuencia de pleiotropía, hasta lo que sabemos, no ha sido estimada antes en una muestra consecutiva de tamaño adecuado. También encontramos una pleiotropía pequeña del 6% que involucró trastornos mieloproliferativos en forma de policitemia vera en los descendientes. No existen datos publicados para la comparación de nuestros pares de trastornos linfoproliferativos-mieloproliferativos.

Los hallazgos, interpretados a la luz del concepto actual sobre el desarrollo de una enfermedad linfoproliferativa

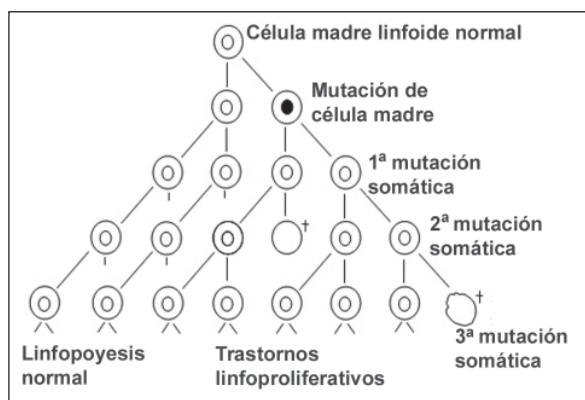


Figura 1.

maligna monoclonal (Figuras 1 y 2), concuerdan bien con una capacidad hereditaria para mutar en el nivel de la célula madre, la denominada mutación primaria, y a través de algunas mutaciones somáticas ulteriores para desarrollar los subgrupos diagnósticos dentro de la entidad del TLP, por ejemplo las leucemias linfoides, linfomas malignos que incluyen la enfermedad de Hodgkin y mieloma múltiple.¹⁴

Aparentemente, esta verdadera capacidad hereditaria de producir los clones de la LLC es, muy a menudo (77%), transmitida de padres a hijos. Sin embargo, en casi el 25% de los casos (23%) existe una propagación pleiotrópica de la LLC de los padres a otros tipos de TLP en los descendientes o, sólo en 2 casos, una propagación pleiotrópica al trastorno mieloproliferativo. A pesar de ser un número pequeño, es significativamente más de lo esperable por azar en la cohorte. Es muy probable que la presencia de un trastorno tanto linfoproliferativo como mieloproliferativo pueda ser explicada por una mutación primaria en un estadio tan temprano en la diferenciación de las células madre hemopoyéticas como para que sean posibles tanto el repertorio linfóide como mieloide.

No se conoce totalmente aún el mecanismo genético en la LLC familiar. Presumiblemente está en juego un modelo poligénico, basado sobre una gran cantidad de alelos de bajo riesgo, y cada uno confiere un riesgo

genotípico pequeño con una cantidad muy grande de posibles combinaciones en amplificación mutua.⁶⁻⁷ El gen o los genes transmitidos para la mutación primaria no tienen nada que ver los con fenotipos diagnósticos para el subgrupo de la LLC, como del 17p, del 11q, trisomía 12, del 6q o del 13q con mutaciones VH o sin ellas, respectivamente.¹⁴ Muy probablemente participen genes monoalélicos en la transferencia de la LLC y del TLP, ya que la madre en el caso de la transmisión paterna a veces puede tener una impronta (silenciamiento) del 50% paterno del gen.¹⁹⁻²⁵ Como se explicó recientemente en relación con el desarrollo de subgrupos de LLC, estos genes monoalélicos con impronta tienen alto grado de replicación asincrónica comparados con los genes bialélicos.²⁶ Esto concuerda plenamente con el paradigma generalmente aceptado de que la mutación inicial en las

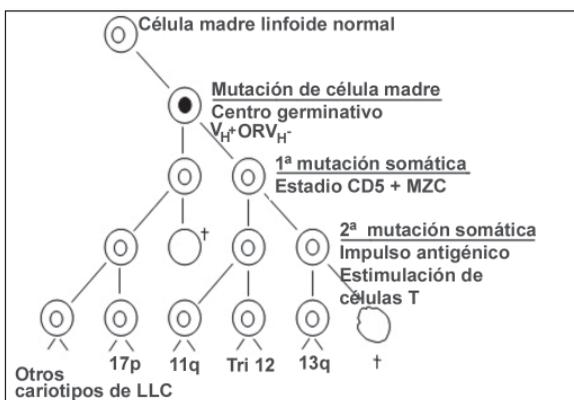


Figura 2.

células madre en el desarrollo de los TLP es muy probable que esté genéticamente predispuesta cuando la LLC y los diagnósticos relacionados dentro de los TLP tienen una aparición étnica y familiar en común con la presencia de manifestaciones frecuentes como pleiotropía, anticipación y autoinmunidad.¹⁴ El microquimerismo relacionado con el embarazo es un mecanismo candidato probable que subyace a la impronta²⁷⁻³⁰ y los genes con impronta parecen actuar principalmente sobre la función de los factores de crecimiento en la placenta.^{24,31} Hasta ahora ningún dato es contradictorio con el punto de vista general de que la impronta genómica, aquí en la forma del silenciamiento materno de la mitad paterna del gen, es un mecanismo fisiológico normal en los mamíferos que proporciona un repertorio genético no mendeliano para la evolución, y en el hombre es procesado y desarrollado en forma de microquimerismo fisiológico relacionado con el embarazo. En ese caso, el error-efecto potencial es el defecto en el factor de crecimiento de las células madre hemopoyéticas, donde una capacidad hereditaria para producir mutaciones primarias (Figuras 1 y 2) conduce al trastorno linfoproliferativo o mieloproliferativo. Sin embargo, en relación con una edad diferente del inicio en los padres y los hijos como consecuencia de la anticipación, no encontramos estos signos en este material.

Bibliografía

1. Houlston RS, Sellick G, Yuille M, Matutes E, Catovsky D. Causation of chronic lymphocytic leukaemia - insight from familial disease. *Leuk Res* 27:871-76, 2003.
2. Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, Hemminki K. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia, results from the Swedish family-cancer database. *Blood* 194:1850-54, 2004.
3. Daugherty SE, Pfeiffer RM, Mellemajaer L, Hemminki K. No evidence for anticipation in lymphoproliferative tumors in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:1245-50, 2005.
4. Alexandrescu DT, Garino A, Brown-Balem KA, Wiernik PH. Anticipation in families with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in their pedigree. *Leuk Lymph* 47:2115-27, 2006.
5. Goldin LR, Ishibe N, Sgambati M, Marti GE, Fontaine L, Lee MP, Kelley JM, Scherpbier T, Buetow KH, Capraso NE. A genome scan of 18 families with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 121:866-73, 2003.
6. Sellick GS, Webb EL, Allinson R, Matutes E, Dyer MJS, Jønsson V, Langerak AW, Mauro FR, Fuller S, Wiley J, Lyttelton M, Callea V, Yuille M, Catovsky D, Houlston R. A high-density SNP genome-wide linkage scan for chronic lymphocytic leukemia-susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 77:420-29, 2005.
7. Segel GB, Lichtman MA. Familial inherited leukemia, lymphoma, and myeloma, an overview. *Blood Cells Mol Dis* 32:246-61, 2004.
8. Yuille MR, Houlston RS, Catovsky D. Anticipation in familial chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia* 12:1696-98, 1998.
9. Lynch HT. Anticipation in familial Hodgkin's lymphoma. *Hum Genet* 107:290-93, 2001.
10. Wiernik PH, Murigeppa A, Xiao-Ping H, Paietta E. Anticipation in familial chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 113:407-14, 2001.
11. Vieland VJ, Huang J. Statistical evaluation of age-at-onset anticipation, a new test and evaluation of its behavior in realistic applications. *Am J Hum Genet* 62:1212-27, 1998.
12. Harris NL, Ferry JA. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. In: Knowles DM, editor. *Neoplastic hematopathology*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins pp. 691-753, 2001.
13. Muller-Hermelink HK, Catovsky D, Montserrat E, Harris NL. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. In: Jaffe E, Harris NL, Stein H, Vardiman J (eds). *Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press pp. 127-130, 2001.
14. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 352:804-815, 2005.
15. Pahl HL. Polycythaemia vera, will new markers help us answer old questions? In Bain BJ (ed). *Chronic myeloproliferative disorders, cytogenetic and molecular genetic abnormalities*. Basel: Krager pp. 90-101, 2003.
16. Rawstron AC, Yuille MR, Fuller J, Cullen M, Kennedy B, Richards SJ, Jack AS, Matutes E, Catovsky D, Hillmen P, Houlston RS. Inherited predisposition to CLL is detectable as subclinical monoclonal B-lymphocyte expansion. *Blood* 100:2289-90, 2002.
17. Kyle RA, Terneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 346:564-69, 2002.
18. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphomas and lymphoid hyperplasias. In: Knowles DM (ed.). *Neoplastic hematopathology*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins pp. 1235-1261, 2001.
19. Hartwell LH, Hood L, Goldberg ML, Reynolds AE, Silver LM, Veres RC. Genomic imprinting In: Hartwell LH, Hood L, Goldberg ML, Reynolds AE, Silver LM, Veres RC (eds). *Genetics from genes to genomes*. Boston, McGraw Hill pp. 408-10, 2000.
20. Ubeda F, Haig D. On the evolutionary stability of Mendelian segregation. *Genetics* 170:1345-57, 2005.
21. Federman DD. The biology of human sex differences. *N Engl J Med* 354:1507-17, 2006.
22. Santure AW, Spencer HG. Influence of mom and dad, quantitative genetic models for maternal effects on genomic imprinting. *Genetics* 173:2297-2316, 2006.
23. Wilkins JF. Tissue-specific reactivation of gene expression at an imprinted locus. *J Theoret Biol* 240:277-87, 2006.
24. Kaneko-Ishino T, Kohda T, Ono R, Ishino F. Complementation hypothesis, the necessity of a monoallelic gene expression mechanism in mammalian development. *Cytogen Genom Res* 113:24-30, 2006.
25. Lewis A, Reik W. How imprinting centres work. *Cytogen Genom Res* 113:81-89, 2006.
26. Amiel A, Leopold L, Gronich N, Yukla M, Fejgin MD, Lishner M. The influence of different chromosomal aberrations on molecular cytogenetic parameters in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 167:145-49, 2006.
27. Adams KM, Nelson JL. Microchimerism: an investigative frontier in autoimmunity and transplantation. *JAMA* 291:1127-1131, 2004.
28. Adams KM, Gadi VK. Autoimmunity in CLL, grave consequences of gravidity? *Leuk Lymph* 47:1445-46, 2006.
29. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:705-08, 1996.
30. Maloney S, Smith A, Furst DE, Myerson D, Rupert K, Evans PC, Nelson JL. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *J Clin Invest* 104:41-47, 1999.
31. Angiolini E, Fowden A, Coan P, Sandovici I, Smith P, Dean W, Burton G, Tycko B, Reik W, Sibley C, Constancia M. Regulation of placental efficiency for nutrient transport by imprinted genes. *Placenta* 27:98-102, 2006.

Descompressão endoscópica do túnel do carpo

Endoscopic carpal tunnel release



Leandro Pretto Flores, Columnista Experto de SIIC
Médico da Unidade de Neurocirurgia do Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, Brasil

Abstract

The conventional surgical treatment of the carpal tunnel syndrome has proved to be highly effective, safe and simple. However, as the procedure involves an incision on the wrist and the hand, it may result in potential complications, as wound pain. The endoscopic carpal tunnel release is a minimally invasive surgery that offers the possibility to decrease the post-operative morbidity. To date, the most common endoscopic approaches used in the clinical practice are the Agee single-portal and the Chow dual-portal techniques. The endoscopic surgery has demonstrated the same results of the open surgery concerning the resolution of the patient's symptoms, associated to some potential advantages: shortening of the post-operative time of recovery, preservation of the dexterity and strength of the operated hand; and decreasing of the incidence of complications related to the operative wound. This paper aims to present the theoretical basis and the most recent reported data about the use of this surgical technique. Comments about the author's personal experience with the technique will also be presented.

Key words: carpal tunnel syndrome, endoscopic release, peripheral nerves, median nerve, flexor retinaculum

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

Bases anatómicas da técnica cirúrgica

A região do túnel do carpo deve ser entendida como uma área de transição entre o compartimento flexor do antebraço e o espaço palmar da mão, com características anatómicas próprias.⁸ Constitui um túnel por onde transitam um nervo (mediano) e nove tendões – quatro tendões do músculo flexor superficial dos dedos, quatro do flexor profundo dos dedos e o tendão do flexor longo do polegar.⁹ O teto (*techo*) deste túnel corresponde ao ligamento transverso do carpo (LTC), também denominado retináculo dos flexores. O limite proximal do canal do carpo não é bem definido anatomicamente, enquanto que o limite distal do LTC é mais bem determinado –sendo de fundamental importância para a técnica endoscópica, estando projetado sobre a base dos segundo ao quinto metatarsos– e em geral estando localizado entre três a quatro centímetros distalmente à prega do punho. O limite é facilmente reconhecido, pois existe uma bolsa de gordura a montante do ligamento, que marca com precisão o seu término. Uma relação anatómica importante é de que o arco arterial palmar encontra-se localizado a um centí-

Resumo

O tratamento cirúrgico convencional da síndrome do túnel do carpo provou ser altamente resolutivo, além de simples e seguro. Porém, o procedimento exige uma incisão sobre o punho (*muñeca*), o que pode trazer problemas ocasionais, como dor (*dolor*) na cicatriz, diminuição da força de preensão da mão operada, deiscência (*dehiscencia*) de ferida operatória, entre outros. A descompressão endoscópica do carpo é uma cirurgia minimamente invasiva, que tem entre seus potenciais benefícios a diminuição da morbidade pós-operatória. Desde o seu surgimento, diferentes técnicas foram desenvolvidas, sendo que atualmente as mais utilizadas são a monoportal –Agee– e a biportal –Chow. A cirurgia endoscópica, independentemente da técnica utilizada, apresenta os mesmos resultados obtidos com a técnica convencional aberta, porém demonstrando algumas vantagens, como: diminuição do tempo de recuperação pós-operatório, manutenção da força de preensão da mão operada e minimização da ocorrência de algumas complicações relacionadas à ferida operatória. O objetivo deste trabalho é, além de apresentar as bases teóricas do uso desta técnica cirúrgica, revisar as mais recentes publicações sobre o tema. Também objetiva relatar observações do autor baseadas em sua experiência pessoal com o uso da técnica.

Palabras clave: síndrome do túnel do carpo, descompressão endoscópica, nervos periféricos, nervo mediano, retináculo dos flexores

metro da borda distal do LTC. O ligamento é mais espesso na sua porção medial, sendo que em alguns casos –de pacientes com mãos pequenas– o espaço pode não permitir a introdução do equipamento óptico do endoscópio. Sobre o LTC encontra-se a aponeurose palmar, o músculo palmar curto e a inserção do tendão do músculo palmar longo.¹⁰

O nervo mediano apresenta um trajeto retilíneo no túnel do carpo e em geral encontra-se mais superficial em relação aos tendões.¹¹ O *ramo recorrente motor*, que inerva a musculatura tênar, deixa o mediano no seu lado radial.¹² O nervo *cutâneo palmar*, responsável pela inervação sensitiva da região tênar e parte da palma da mão, também deixa o nervo mediano em sua metade radial, em média cinco centímetros proximalmente à prega do punho. Desta forma, a incisão para realização do procedimento deve ser feita sobre o lado ulnar da mão, evitando essas estruturas nervosas.

Técnica cirúrgica

A técnica endoscópica de descompressão do canal do carpo foi desenvolvida em meados dos anos 80, com o objetivo de tentar reduzir a incidência de algumas complicações da técnica convencional relativas à abertura da região do punho. Pode ser utilizada em todos os casos em que existe indicação de descompressão do canal do

carpo, excetuando-se os pacientes cujas causas secundárias incluem lesões expansivas, artrite reumatóide, ou quando se suspeita de malformações anatômicas. Desde o seu surgimento, diferentes técnicas foram desenvolvidas, sendo que atualmente as mais utilizadas são a técnica monoportal –desenvolvida por Agee– e a biportal –preconizada por Chow.¹³ Relataremos as duas técnicas, que apresentam essencialmente os mesmos resultados e complicações.

A técnica monoportal foi introduzida por Agee em 1990.¹⁴ Permite que um aparelho, composto por câmara de vídeo e lâmina acoplados, seja introduzido no túnel do carpo e realize a secção do ligamento, através de uma única incisão. Esse sistema utiliza uma óptica com lente de 45° e uma lâmina que se localiza distalmente à lente. Desta forma, a lâmina está sempre no campo de visão do cirurgião e pode ser acionada caso o mesmo puxe um gatilho (*gatillo*) do sistema, quando então a lâmina se eleva e expõe sua borda cortante. O procedimento pode ser feito sob anestesia local, loco-regional ou sedação com propofol. Deve ser realizado com garroteamento do membro superior. Uma incisão de um centímetro é feita entre os tendões do músculo palmar longo e flexor ulnar do carpo, estando localizada um centímetro proximal ao osso pisiforme. Dissecta-se o tecido celular subcutâneo e expõe-se a fáscia antebraquial. Esta é aberta em forma de U, identificando-se o nervo mediano logo abaixo. Com o auxílio de um dissector de sínovia, procede-se a palpação da superfície inferior do LTC. Esta manobra, quando feita no local correto, permite perceber-se uma sensação bastante típica, semelhante ao atrito (*fricción*) com cordas de violão. A manobra de vai-e-vem deve ser repetida várias vezes, com o objetivo de “limpar” a sínovia, para uma melhor visualização vídeo-endoscópica do ligamento. O próximo passo consiste na palpação do gancho do hamato com uma sonda específica, que também é usada para alargamento do espaço por onde o endoscópio transitará. Faz-se então a introdução do endoscópio no canal do carpo, seguindo uma linha imaginária em direção ao dedo anelar (Figura 1). Ao introduzir o aparelho no canal, o



Figura 1. Introdução do endoscópio. A incisão é realizada na prega proximal do punho, com um corte transversal de aproximadamente um centímetro. O aparelho é introduzido abaixo do ligamento transversal do carpo, seguindo uma linha imaginária em direção ao dedo anelar.

o cirurgião observa o LTC em toda a sua extensão, cuja característica são suas fibras transversamente orientadas. É fundamental a identificação da porção distal do ligamento, onde se observa a gordura que circunda arco arterial palmar (Figura 2A). A partir deste ponto se inicia a secção do ligamento, elevando-se a lâmina e cortando o mesmo através de um movimento com vetor de direção distal para proximal. À medida que o ligamento é seccionado, passa-

se a observar o músculo palmar curto, com sua coloração avermelhada (Figura 2B). Após a completa secção do LTC, inspeciona-se novamente o canal para avaliar se todas as fibras foram totalmente cortadas. Finalmente, com o auxílio de tesoura (*tijera*), corta-se entre três e quatro centímetros da fáscia antebraquial, proximal à incisão no punho. O garrote é então liberado, sendo feita hemostasia com compressão local e uso de coagulador bipolar. A ferida é fechada com apenas dois pontos de sutura, utilizando-se fio de nylon 4.0.¹⁵

A técnica biportal foi desenvolvida em 1989 por Chow. Preconiza o uso de duas incisões, sendo que uma é usada como portal para o endoscópio e a outra para introdução da lâmina. A primeira incisão é feita no punho, na mesma localização descrita na técnica monoportal. Todos os passos iniciais são comuns com a técnica de Agee. Porém, após a palpação do gancho do hamato, o cirurgião introduz, abaixo do ligamento, um instrumento composto por uma cânula preenchida por um obturador. Uma segunda incisão é feita a quatro centímetros distalmente à prega proximal do punho. O punho é então estendido em 30° e o obturador-cânula é superficializado nesta segunda incisão. O obturador é retirado, deixando-se apenas a cânula comunicando as duas incisões. Através da abertura distal da cânula, introduz-se um artroscópio com óptica de 45°, o que permitirá a visualização do LTC. Uma lâmina específica em formato de “C” invertido é introduzida na abertura proximal da cânula. O cirurgião deve identificar a porção distal do ligamento e, com o uso da lâmina, secciona o mesmo em toda sua extensão, através de um movimento de vetor de direção distal para proximal. O movimento pode ser repetido até o corte total de todas as fibras. Realiza-se a secção da fáscia antebraquial e a síntese das feridas com fio de nylon 4.0.⁵

Resultados

A cirurgia endoscópica, independentemente da técnica utilizada, apresenta os mesmos resultados obtidos com a técnica convencional aberta, porém demonstrando algumas vantagens. Em primeiro lugar, por tornar a cirurgia menos invasiva, observa-se uma diminuição do tempo de recuperação pós-operatório, sendo que os pacientes retornam mais rapidamente às suas atividades habituais e de trabalho. Minimiza também a ocorrência de algumas complicações relacionadas à ferida operatória, tais como deiscências de sutura, cicatrizes hipertróficas ou fibrose epineural.¹⁶⁻¹⁸ Além disso, alguns estudos demonstraram que os pacientes submetidos à descompressão endoscópica apresentam melhores resultados com relação à manutenção da força de preensão da mão operada, isto possivelmente porque a técnica permite a preservação da fáscia palmar e do músculo palmar curto. Essas duas estruturas participam da origem de muitos dos músculos intrínsecos da mão, sendo normalmente seccionadas durante a cirurgia convencional.^{19,20}

Complicações

As complicações mais comuns para as diferentes técnicas endoscópicas são: lesão do ramo digital comum do terceiro e quarto dedos –normalmente na porção distal do ligamento transversal do carpo; lesão do nervo ulnar–devido à entrada inadvertida no canal de Guyon; distrofia simpático reflexa; lesão de tendões flexores ou do arco arterial palmar; além da descompressão incompleta do ligamento. A maioria das séries que tratam do tema relata a incidência destas complicações em até 5% dos casos.^{7,21,22}

Recentemente, foi publicada uma metanálise comparando o risco destas complicações entre as técnicas, interessando 22 000 casos de descompressão endoscópica e quase 6 000 casos de cirurgia aberta para descompressão do nervo mediano no punho.²³ Observou-se uma incidência de lesão de nervos, artérias ou tendões com a cirurgia aberta em torno de 0.49%, sendo significativamente mais elevada do que para cirurgia endoscópica, calculada em 0.19%.

Experiência do autor

O autor vem realizando procedimentos endoscópicos para descompressão do túnel do carpo desde 2004, quando introduzimos a técnica na região do Brasil central. Desde então já realizamos em torno de 60 procedimentos.

Nossa experiência inicial foi publicada em 2005, interessando os resultados imediatos da cirurgia. Realizamos um trabalho comparativo entre as técnicas endoscópica (monoportal) e à céu aberto, entre dois grupos de 15 pacientes cada. Observamos que cirurgia endoscópica apresenta resultados superiores em relação ao tempo de retorno ao trabalho, dor pós-operatória e tempo de procedimento cirúrgico. Os resultados obtidos quanto à resolução dos sintomas mostram que as duas técnicas são similares, sendo que não houve diferença estatística entre os dois grupos quanto aos resultados imediatos da cirurgia, considerando um acompanhamento curto de dois meses.

Dados ainda não publicados a respeito do seguimento deste mesmo grupo de pacientes em períodos mais longos –entre um e dois anos– demonstraram que também não houve diferença quanto à recorrência dos sintomas: observamos um paciente do grupo submetido à técnica convencional necessitando nova intervenção e também um caso do grupo de cirurgia endoscópica. Porém, observamos também que o grupo submetido à técnica aberta apresentou maior incidência de dor na região do punho. Dessa forma, atualmente a cirurgia endoscópica vem sendo a técnica de eleição do autor para todos os casos de síndrome do túnel do carpo idiopática, excetuando-se os casos secundários a lesões expansivas do canal do carpo ou casos de reintervenção em pacientes previamente operados no punho.

Temos optado pela técnica monoportal de Agee, apesar de ter sido treinado com as duas técnicas. Os dados da literatura apontam para inexistência de diferenças estatísticas a respeito de taxas de complicações ou recorrência, entre essa técnica e as ditas biportais. Porém, em nossa opinião a técnica monoportal apresenta algumas vantagens: a) a necessidade de apenas uma incisão agiliza a cirurgia, demandando menor tempo cirúrgico e, assim, permitindo o uso de anestesia local em maior número de pacientes e minimizando o tempo de garroteamento do membro superior; b) a manipulação tecidual é menor com a técnica monoportal, o que, a nosso ver, diminui a dor no período pós-operatório; c) o equipamento utilizado para a realização da técnica de Agee facilita a identificação do limite distal do ligamento transversal do carpo, permitindo uma imagem mais clara de seus limites.

A utilização da técnica endoscópica de descompressão do nervo mediano no túnel do carpo é pouco explorada pelos neurocirurgiões, sendo este um fenômeno não apenas regional, mas também observado em todo o mundo.¹¹ Vários fatores podem contribuir para tal fato: os bons resultados obtidos com a técnica convencional, visto que esta também é pouco invasiva e muito eficaz;^{18,19} a curva de aprendizado para técnica endoscópica, pois existe a

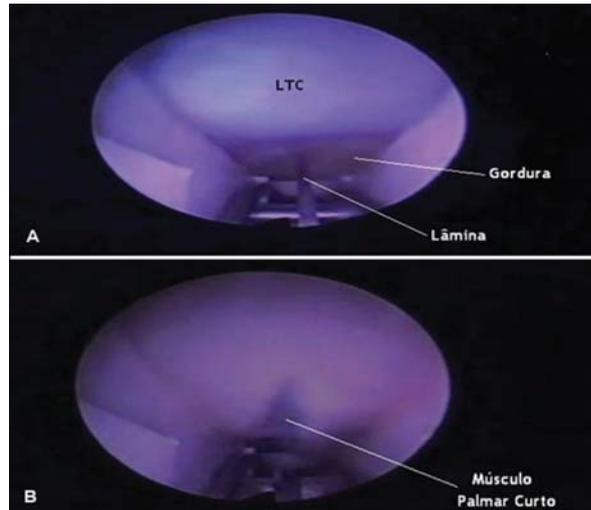


Figura 2. Visão endoscópica do ligamento transversal do carpo. 2A: Posição inicial para realização da secção do ligamento, sendo nítida a sua borda distal e identificação de bolsa de gordura à montante. 2B: Início da secção do ligamento, observando-se a coloração avermelhada do músculo palmar curto. LTC: ligamento transversal do carpo.

necessidade de treinamento com vídeo-cirurgia, acostumar-se com visualização bidimensional de estruturas tridimensionais, além do aprendizado da anatomia endoscópica;²⁰ e, finalmente, o custo financeiro da técnica, visto que realmente a mesma apresenta custos superiores à cirurgia convencional. Nossa opinião a esse respeito é que as vantagens oferecidas com uso da cirurgia endoscópica acabam por compensar os seus custos, visto que o paciente retornará mais rapidamente ao trabalho, mantendo a força de preensão da mão operada. Isso poderá reduzir o gasto com recurso de previdência social, diminuindo o tempo de afastamento desse indivíduo de suas atividades laborais. A curva de aprendizado pode ser reduzida, bastando o cirurgião procurar por treinamento em centros especializados. Além disso, quando familiarizado com a técnica, o cirurgião geralmente observa que o procedimento se torna seguro e mais ágil do que a cirurgia convencional.

Análise de alguns dados recentemente publicados

A cirurgia endoscópica para descompressão da região do túnel do carpo vem sendo amplamente estudada nos últimos dez anos. Recentemente, foram publicados alguns interessantes estudos de grandes séries de casos, além de novos dados a respeito da efetividade da técnica e melhor entendimento da anatomia endoscópica da região.

O acúmulo de experiência nos últimos vinte anos com o uso das diferentes técnicas endoscópicas tem, atualmente, permitido a publicação de resultados obtidos em séries com grande número de pacientes e com tempos de seguimento maiores. Dois exemplos importantes são os trabalhos de Oertel e col.²⁴ e Quaglietta e col.²⁵ O primeiro autor reporta uma série de 411 pacientes operados com a técnica biportal de Chow e o último, utilizando a mesma técnica, relata uma série consecutiva de 390 casos. Ambos reportam excelentes resultados operatórios, com valores de resolução em torno de 98% e de complicações em torno de 2%. Os trabalhos sugerem que atualmente não haveria mais espaço para discussões a respeito de o procedimento endoscópico apresentar maior risco de lesão vasculo-nervosa do que a técnica aberta, e que os resultados com relação ao período pós-operatório imediato sugerem a escolha da técnica endoscópica como o méto-

do ideal de descompressão do túnel do carpo. Porém, estudo publicado por Rab e col.²⁶ apresentou dados que apontam na direção oposta às conclusões acima citadas: baseado em um acompanhamento prospectivo de um ano, em que foi feita a comparação intra-individual entre cirurgia à céu aberto e a técnica Chow, os autores relataram que não houve diferença quanto a satisfação dos pacientes com as cirurgias, mesmo no período pós-operatório imediato. Concluem que o maior custo da cirurgia endoscópica não compensaria suas potenciais vantagens.

A maioria dos cirurgiões que lidam com tratamento da síndrome do túnel do carpo não aconselha a cirurgia bilateral no mesmo momento operatório. Porém, utilizando a técnica endoscópica biportal, Nesbitt e col.²⁷ avaliaram a satisfação de pacientes com relação aos resultados do procedimento, comparando grupos em que as cirurgias foram realizadas bilateralmente no mesmo dia, com grupos em que os procedimentos foram realizados com semanas de intervalo. Observaram que, utilizando a técnica endoscópica, as duas mãos poderiam ser operadas simultaneamente, não interferindo na satisfação dos pacientes e ainda permitindo um retorno mais precoce deste grupo às suas atividades diárias. Outro dogma que geralmente é aceito com relação à cirurgia endoscópica é de que essa técnica não deveria ser indicada em casos de recidiva dos sintomas: Teoh e Tan²⁸ recentemente publicaram trabalho em que as reoperações de casos de recorrência foram realizadas com a técnica endoscópica, obtendo resolução dos sintomas nos seis pacientes operados por essa via. Além disso, Nagaoka e col.²⁹ avaliaram a efetividade e segurança dessa técnica cirúrgica em pacientes com idade maior do que 80 anos, observando resultados similares aos publicados em séries de pacientes jovens. Também não se observou diferença entre as técnicas endoscópica e aberta quanto ao risco de desenvolvimento de "dedo-em-gatilho".³⁰

Trabalhos anatômicos recentemente publicados forneceram novas informações sobre a segurança da realização do procedimento. Estudando a anatomia das estruturas neurovasculares próximas ao túnel do carpo durante a movimentação dinâmica do punho, Hong e col.³¹

relatarem que o ponto ideal de entrada do endoscópio – com menor risco de lesão da artéria e nervo ulnar – seria imediatamente medial ao tendão do músculo palmar longo, devendo-se evitar a introdução do endoscópio em posição muito ulnar no punho. Além disso, sugere que a secção do ligamento não deve ser feita com o punho em flexão, uma vez que nessa situação a artéria ulnar pode migrar para uma localização lateral ao gancho do hamato, colocando-se em posição de risco de lesão. O gancho do osso hamato é uma importante referência anatômica na cirurgia endoscópica do túnel do carpo, pois demarca o limite medial do compartimento. Chow e col.³² estudaram as possíveis variações de sua anatomia, observando que essas variantes – como osso bipartido, hipoplasia ou aplasia – são muito mais frequentemente observadas em pacientes que apresentam a síndrome do túnel do carpo do que em pacientes assintomáticos. Finalmente, estudo realizado por Okutsu e col.³³ demonstraram que a pressão intra-carpal sofre redução após a secção endoscópica do LTC, comprovando que a técnica efetivamente descomprime o nervo mediano.

Conclusões

A cirurgia para descompressão do canal do carpo vem sendo realizada de forma rotineira desde a década de sessenta, demonstrando excelentes resultados com relação a sua capacidade de resolução dos sintomas. A técnica endoscópica foi desenvolvida com o objetivo de reduzir o número de complicações relacionadas à técnica convencional. Inicialmente, a nova cirurgia foi vista com reserva pela comunidade científica internacional, dado aos potenciais riscos de uma nova abordagem ao problema. A soma de experiências obtidas nos últimos anos tem demonstrado que, além de segura, a técnica oferece as mesmas taxas de efetividade da cirurgia convencional, adicionando-se vantagens como manutenção da força de preensão da mão operada e retorno precoce dos pacientes às atividades diárias. Em nossa opinião, não havendo contra-indicação formal, a cirurgia endoscópica é a técnica de primeira escolha para a descompressão do canal do carpo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.com

El autor manifiesta que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Shapiro S. Microsurgical carpal tunnel release. *Neurosurg Focus* 3:123-35, 1997.
- Pagnanelli DM, Barrer SJ. Outcome of carpal tunnel release surgery in patients with diabetes. *Neurosurg Focus* 3:54-78, 1997.
- Bradley MP, Hayes EP, Weiss AP, Akelmam E. A prospective study of outcome following mini-open carpal tunnel release. *Hand Surg* 8:59-63, 2003.
- Klein RD, Kotsis SV, Chung KC. Open carpal tunnel release using a 1-centimeter incision: technique and outcomes for 104 patients. *Plast Reconstr Surg* 111:1616-22, 2003.
- Chow JC, Hantes ME. Endoscopic carpal tunnel release: thirteen years experience with Chow technique. *J Hand Surg (Am)* 27:1011-8, 2002.
- Agee JM, Peimer CA, Pyrek JD, Walsh WE. Endoscopic carpal tunnel release: a prospective study of complications and surgical experience. *J Hand Surg (Am)* 20:165-71, 1995.
- Ketschmer T, Antoniadis G, Borm W, Richter HP.

- Pitfalls of endoscopic carpal tunnel release. Part 2: conclusions from findings of open surgery. *Chirurg* 4:234-7, 2004.
- Robbins H. Anatomical study of the median nerve in the carpal tunnel and etiologies of the carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg (Am)* 45:953-966, 1963.
- Schmidt HM, Lanz U. Anatomy of median nerve in the carpal tunnel. In: Gelberman RH (ed). *Operative nerve repair and reconstruction*. Philadelphia: JB Lippincott Company, pp. 889-898, 1991.
- Lanz U. Anatomical variations of median nerve in the carpal tunnel. *J Hand Surg* 2:44-53, 1977.
- Tillman B, Gretnkord K. Verlauf des nerve medianus in canalis carpi. *Morphol Med* 1:61-9, 1981.
- Poisel S. Ursprung und verlauf des ramus muscularis des nervus digitalis palmaris communis I (N. Medianus). *Chirurg Praxis* 18:471-4, 1974.
- Jimenez DF. Endoscopy for carpal tunnel decompression. In: King W, Frazee J, De Sales A (eds). *Endoscopy of the central nervous and peripheral*

- nervous system. New York: Thieme Medical Pub 215-31, 1998.
- Agee JM, Peimer CA, Pyrek JD, Walsh WE. Endoscopic carpal tunnel release: a prospective study of complications and surgical experience. *J Hand Surg (Am)* 20:165-71, 1995.
- Rabb CH, Kernan JC. 3M agee carpal tunnel release system. *Neurosurgery* 40:639-41, 1997.
- Thomas A, Veltri K, Haines T, Duku E. A systematic review of reviews comparing the effectiveness of endoscopic and open carpal tunnel decompressions. *Plast Reconstr Surg* 113:1184-91, 2004.
- Wong KC, Hung LK, Ho PC, Wong JM. Carpal tunnel release. A prospective, randomized study of endoscopic versus limited-open methods. *J Bone Joint Surg Br* 85:863-8, 2003.
- MacDermid JC, Richards RS, Roth JH, Ross DC, King GC. Endoscopic versus open carpal tunnel release: a randomized trial. *J Hand Surg (Am)* 28:475-80, 2003.

Estudio clínico y molecular de adenovirus que causan conjuntivitis esporádicas

Clinical and molecular study of adenovirus causing sporadic conjunctivitis



Herlinda Mejía López, Columnista Experta de SIIC
Investigadora Titular en la Unidad de Investigación del Instituto «Conde de Valenciana», México DF, México

Margarita Matías Florentino, Lic. en Ciencias Químico-Biológicas,
Instituto de Oftalmología «Conde de Valenciana», México DF, México

Carlos Pantoja Meléndez, Médico Cirujano con especialidad en
Epidemiología, Instituto de Oftalmología «Conde de Valenciana», México DF, México

Abstract

Objective: To identify adenoviruses (Ad) responsible for sporadic conjunctivitis in a Mexican population. **Methods:** Fifty-three patients were studied to evaluate the parameters compatible with a diagnosis of follicular conjunctivitis. Samples of the inferior conjunctival fornix scraped from each patient were processed to identify Ad by means of generic PCR. The adenovirus types were identified both by nested-PCR-RFLP and Multiplex-PCR techniques. Results were analyzed using descriptive statistics and Chi square analysis. **Results:** Severe chemosis had a statistically significant relationship with data from the positive generic PCR ($p < 0.01$). The nested-PCR-RFLP allowed the identification of Ad3 (subgenus B) in 11 studied samples, whereas the multiplex-PCR revealed the presence of Ad1 in two samples and Ad2 in 16 samples, both pertaining to subgenus C. Statistical analysis of clinical data correlated the presence of pharyngitis with the Ad pertaining to the subgenus C ($p < 0.05$). **Conclusions:** There are not reports of sporadic infection by Ad in Mexico. This article shows that the presence of severe chemosis and pharyngitis represents exploratory data that could identify a true infection by Ad. Types belonging to subgenus B and C were identified by means of PCR-RFLP and multiplex-PCR.

Key words: adenovirus, follicular conjunctivitis, keratoconjunctivitis, ocular infections



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

Introducción

Los adenovirus (Ad) son la principal causa de diferentes cuadros clínicos como la conjuntivitis folicular, la queratoconjuntivitis epidémica y la fiebre faringoconjuntival. Las manifestaciones clínicas pueden ser leves y ocasionales o llegar a ser graves y crónicas, pueden permanecer por varios meses y así constituir una causa importante de ausentismo escolar y laboral. En las manifestaciones leves se pueden mencionar la sensación de cuerpo extraño, dolor, fotofobia, quemosis, irritación ocular —comúnmente manifestada como ojo rojo—, lagrimeo, disminución de la agudeza visual y visión borrosa. Entre las manifestacio-

Resumen

Objetivo: Identificar adenovirus causantes de conjuntivitis esporádicas en una población mexicana. **Métodos:** Se estudiaron 53 pacientes en quienes se evaluaron parámetros compatibles con un diagnóstico de conjuntivitis folicular. Muestras de raspado del saco conjuntival inferior de cada paciente fueron procesadas para identificar adenovirus por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) genérica. Los tipos fueron identificados por PCR-RFLP anidada y PCR múltiple. Los resultados se analizaron usando estadística descriptiva y chi cuadrado. **Resultados:** La quemosis grave tuvo una relación estadísticamente significativa con los datos de positividad por PCR genérica. La PCR-RFLP anidada permitió la identificación de adenovirus 3 (subgénero B) en 11 de las muestras, mientras que la PCR múltiple mostró adenovirus 1 en 2 muestras y en 16 se presentó adenovirus 2, ambas pertenecientes al subgénero C. El estudio estadístico de los datos clínicos pudo relacionar la existencia de faringitis con tipos pertenecientes al subgénero C ($p < 0.05$). **Conclusiones:** En México no se han comunicado infecciones esporádicas por adenovirus. En este trabajo se muestra que la presencia de quemosis grave y de faringitis son datos exploratorios que podrían identificar una infección verdadera por adenovirus. Mediante PCR-RFLP y PCR múltiple se identificaron tipos de los subgéneros B y C.

Palabras clave: adenovirus, conjuntivitis folicular, queratoconjuntivitis, infecciones oculares

nes clínicas más graves se encuentran la formación de pseudomembranas, ptosis, infiltrados subepiteliales, iridociclitis y disminución importante de la agudeza visual.^{1,2}

Se identificaron 51 tipos de adenovirus que se agrupan en 6 subgéneros (A-F) de acuerdo con sus características fisicoquímicas, capacidad oncogénica, patrones de hemaglutinación y homología en el ADN.^{1,3} Los tipos identificados como responsables de la mayoría de los casos de conjuntivitis foliculares son: Ad2, Ad3, Ad4, Ad5, Ad7, Ad11, Ad13, Ad14, Ad15, Ad21 y Ad34.⁴ Los agentes más frecuentes de casos esporádicos son Ad3 y Ad4, mientras que los casos epidémicos se atribuyen a los tipos pertenecientes al grupo D (Ad8, Ad19 y Ad37).⁵⁻⁸ Los adenovirus del subgénero C (Ad1, Ad2, Ad5 y Ad6) son responsables de infecciones de las vías respiratorias.^{1,9}

El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática de los pacientes que acudieron al servicio de of-

Recepción: 22/8/2007 - Aprobación: 3/2/2008
Primera edición, www.siiicsalud.com: 15/2/2008

Enviar correspondencia a: Herlinda Mejía López, Instituto de Oftalmología «Conde de Valenciana», 06800, México, México
linchm10@yahoo.com

talmología integral de nuestra institución, con signos y síntomas compatibles con conjuntivitis folicular y correlacionar las manifestaciones con los tipos esporádicos de adenovirus identificados mediante pruebas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), PCR anidada y análisis de restricción enzimática (RFLP).

Material y métodos

Pacientes

El protocolo fue revisado y aprobado por el comité científico y de bioética de la institución. La muestra comprendió 53 pacientes con sintomatología compatible con un diagnóstico probable de conjuntivitis folicular. Se incluyeron pacientes mayores de 15 años y que hubieran firmado un consentimiento informado. Se hizo un registro de cada paciente y se obtuvieron los siguientes datos: nombre, edad, dirección, teléfono, diagnóstico inicial, ojo afectado, dolor, ardor, fotofobia, prurito, sensación de cuerpo extraño.

A la exploración física se registró la presencia de membrana, pseudomembrana o su ausencia, ojo rojo –incluyendo sacos superior e inferior–, quemosis y la presencia o ausencia de hemorragias subconjuntivales. Las manifesta-

Tabla 1. Oligonucleótidos genéricos y serotipo-específicos.

Tipo de PCR	Nombre	Secuencia (5'-3')	Tamaño del amplión (pb)
Genérica	ADRJC1	5'-GACATGACTTTCGAGGTCGATCCCATGGA-3'	140
	ADRJC2	5'-CCGCTGAGAGAAGGGTGTGCGCAGGTA-3'	
Anidada	AdnU-S'	5'-TTCCCCATGGCNCACAACAC-3'	956
	AdnU-A	5'-GCCTCGATGACGCCGCGGTG-3'	
Múltiple	AdCF	5'-TGCTTGCCTHAAAATGGGCA-3'	630
	Ad1R	5'-CGAGTATAAGACGCTATTTACA-3'	
	Ad2R	5'-CGCTAAGAGCGCCGCTAGTA-3'	
	Ad5R	5'-ATGCAAAGGAGCCCCGTAC-3'	
	Ad5	Ad5R	

ADRJC1 y ADRJC2 corresponden a una secuencia del gen que codifica para la proteína exón de Ad.¹⁰ AdnU-S' y AdnU-A son comunes para 14 serotipos.⁴ AdCF es común en el subgénero C y Ad1R, Ad2R y Ad5R son serotipo-específicos encontrados en el gen que codifica para el filamento.

ciones extraoculares exploradas fueron: la existencia de descarga nasal anterior, adenomegalias (cervicales anteriores, submandibulares y periauriculares) y faringitis. Se tomó control fotográfico de los casos graves con cámara digital. Todos los cuestionarios y las exploraciones físicas fueron llevadas a cabo por un solo médico entre el día 0 y el día 2 del diagnóstico. El análisis estadístico se realizó con estadística descriptiva y la correlación entre los datos clínicos y los hallazgos de laboratorio mediante análisis de chi cuadrado.

Muestras clínicas

Se analizaron muestras de raspado de saco conjuntival inferior utilizando un hisopo de arginato de calcio, el cual se introdujo posteriormente en un medio de transporte que contenía 50 mg/ml de gentamicina, 500 U de penicilina-estreptomocina/ml, fungizona 1 mg/ml y 5% albúmina sérica bobina (Sigma Chemical, St. Louis, EE.UU.) en una *buffer* de Hank.

Extracción de ADN

La extracción de ADN se realizó con el mini kit QIAamp según el protocolo de Quiagen (Quiagen, Sciences, Maryland, EE.UU.). El material genético fue almacenado a -20°C hasta su identificación.

PCR genérica

Los oligonucleótidos ADRJC1 y ADRJC2 fueron usados para amplificar un producto de PCR de 140 pb (Tabla 1). Este amplificado corresponde a una región muy conservada del ADN que codifica para la proteína que constituye los capsómeros de todos los adenovirus. Fueron usados como controles Ad1, Ad2 y Ad5, aislados de pacientes con infección respiratoria aguda, proporcionados gentilmente por la Dra. Irma López Martínez, del Laboratorio de Infecciones Respiratorias del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica de la Secretaría de Salud (México, D.F.) Cada reacción fue hecha según el protocolo de Elnifro y col.¹⁰ en un termociclador GeneAmp PCR System 2400 (Perkin Elmer Co., Norwalk, Connecticut, EE.UU.). Los productos de PCR se analizaron en geles de agarosa al 1.5% teñidos con bromuro de etidio (1 µg/ml). Se usó como marcador estándar de pesos moleculares el Ready-Load 100 bp DNA Ladder (Invitrogen Co, LT Carlsbad, EE.UU.).

Tipificación de adenovirus por PCR anidada-RFLP

Con el fin de identificar los tipos responsables de la infección, las muestras positivas en la PCR genérica se procesaron para PCR anidada según el protocolo de Saito-Inagawa y col.⁴ Los oligonucleótidos AdnU-S' y AdnU-A (Tabla 1), amplifican una secuencia del gen de la proteína exón que com-

parten los adenovirus Ad1-8, Ad11, Ad14, Ad19, Ad37, Ad40 y Ad41. Los amplificados se sometieron al análisis de restricción (RFLP), con las enzimas Eco130I (Styl), BsuRI (Haelll) (Fermentas Inc. Glen Burnie, EE.UU.) y Hinf I (Promega Co., Madison, EE.UU.); los protocolos de digestión se realizaron de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Los productos de digestión fueron corridos en electroforesis, en un gel de agarosa

al 1%, 50 voltios/2 horas y teñidos con bromuro de etidio. Como marcadores estándar de pesos moleculares se usó el Low Mass Ladder (Invitrogen) y X174DNA/Hae III (Promega).

PCR múltiple específica para el subgénero C

Se usaron oligonucleótidos que reconocen el gen que codifica para el filamento de los adenovirus Ad1, Ad2 y

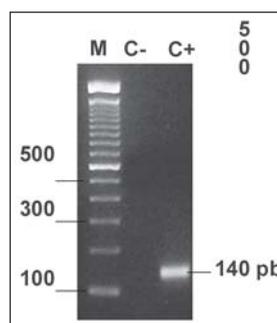


Figura 1. Gel 1.5% de agarosa teñido con bromuro de etidio, representa un ejemplo de la amplificación de la PCR genérica con ADRJC1 y ADRJC2.¹⁰ Línea 2 = control negativo; Línea 3 = amplificado de 140 pb. M: marcador estándar Ready-Load 100 bp DNA.

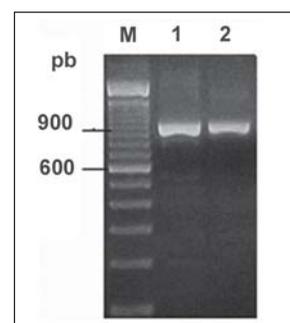


Figura 2. Gel de agarosa 1.5%, muestra la banda específica de 956 pb obtenida en PCR anidada con AdnU-S' y AdnU-A, comunes para 14 serotipos de adenovirus. Los números corresponden a dos diferentes muestras de pacientes. M: marcador estándar Ready-Load 100 bp DNA.

Ad5 del subgénero C. El oligonucleótido AdCF, es común en los tres Ad y los oligonucleótidos Ad1R, Ad2R y Ad5R (Tabla 2) pertenecen al ADN que codifica el filamento de los serotipos correspondientes. La PCR múltiple permitió la obtención de los amplicones de 630 pb, 455 pb y 204 pb, correspondientes a los tipos Ad1, Ad5 y Ad2, respectivamente. Cada reacción fue hecha según el protocolo de Adhikary y col.⁸ Las reacciones se realizaron en un termociclador GeneAmp PCR System 2400 (Perkin Elmer Co. Norwalk, EE.UU.). Los productos de amplificación fue-

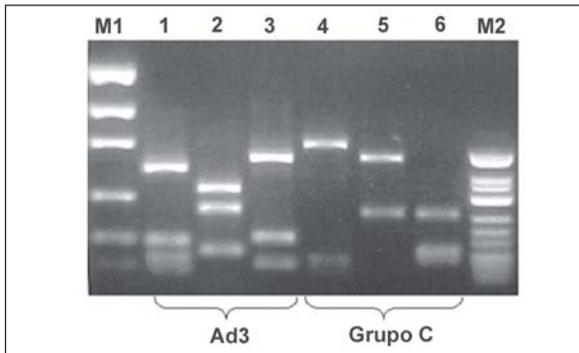


Figura 3. Perfil de restricción de Ad3 y del subgénero C. Los productos de amplificación de 956 pb obtenidos en la PCR anidada fueron tratados con enzimas de digestión: Líneas 1 y 4, Eco130I (Styl); Líneas 2 y 5 BsuRI (HaeIII); Líneas 3 y 6 HinfI. M1: marcador estándar Low Mass Ladder y M2: fX174DNA/Hae III. Once muestras fueron caracterizadas como Ad3. El perfil de restricción del subgénero C no permitió la identificación de serotipos.

ron separados en gel de agarosa al 1.5% y teñidos con bromuro de etidio (1 µg/ml). Como marcador estándar de pesos moleculares se usó el Low Mass Ladder (Invitrogen).

Resultados

Se encuestaron y revisaron 53 pacientes (73 ojos). Todos presentaron manifestaciones clínicas de conjuntivitis folicular o queratoconjuntivitis epidémica, compatibles con infección por Ad. Quince pacientes tuvieron afectado el ojo derecho (28.3%), 18 el ojo izquierdo (33.9%) y 20, ambos ojos (37.74%). El promedio de la clasificación subjetiva de dolor fue de 4.06 (desvío estándar [DE] 2.94); fotofobia, 4.30 (DE 2.98); ardor, 4.58 (DE 3.20), y prurito, 5.72 (DE 3.28).

PCR genérica

Las muestras de 29 pacientes fueron positivas en la PCR genérica para adenovirus. En la Figura 1 se muestra el amplificado de 140 pb, representativo de un resultado

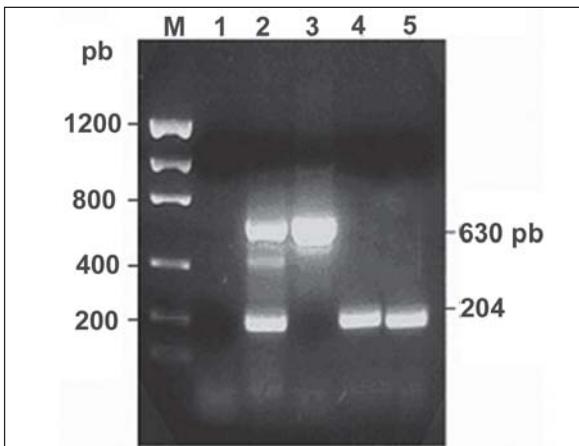


Figura 4. Gel 1.5% de agarosa que muestra la amplificación por PCR múltiple del subgénero C. Línea 1 = control negativo; Línea 2 = control positivo; Línea 3 = Ad1; Líneas 4 y 5 = Ad2. M: marcador estándar Low Mass Ladder.

positivo para esta prueba. Al comparar las manifestaciones clínicas de ojo rojo, lagrimeo, ojo afectado, la presencia o ausencia de hemorragia subconjuntival, lagrimeo, adenomegalias, faringitis y sensación de cuerpo extraño no se encontró una relación estadísticamente significativa entre estos datos con los obtenidos en la PCR genérica.

Tipificación de adenovirus por PCR anidada-RFLP

Este método permitió la identificación de Ad3 en 11 de las muestras positivas para el PCR genérico. La Figura 2 muestra el resultado representativo de la PCR anidada de tres muestras. La Figura 3 ejemplifica los productos de la PCR anidada tratados con las enzimas de restricción. Los perfiles de restricción obtenidos sólo permitieron la identificación del tipo Ad3. Los serotipos correspondientes al subgénero C no pudieron ser identificados debido a que el patrón de corte con las enzimas es similar para los adenovirus pertenecientes a este grupo, por lo que se usó una PCR múltiple para reconocerlos.

Tabla 2. Signos y síntomas y presencia de adenovirus.

Categoría	Ad (+)	Ad (-)	Valor de X ²
Descarga Anterior			
Sí	11	9	0.001
No	18	15	p > 0.1
Hemorragias SC			
Sí	6	3	0.62
No	23	21	p > 0.1
Adenomegalias			
Sí	8	10	1.16
No	21	14	p > 0.1
Faringitis			
Sí	9	10	0.645
No	20	14	p > 0.1
SCE			
Sí	16	14	0.053
No	13	10	p > 0.1

Ad (+) = positivo para PCR genérica, Ad (-) = negativo para PCR genérica. SCE: sensación de cuerpo extraño. Se encontró una relación estadísticamente significativa sólo para faringitis y la presencia del virus.

PCR múltiple

Se pudo identificar dos tipos Ad1 y dieciséis tipos Ad2. La Figura 4 muestra un ejemplo de los productos de amplificación obtenidos en esta prueba, en ella se observa un amplificado de 630 pb y dos de 204 pb, correspondientes a Ad1 y Ad2.

Se observó que los pacientes en los que se identificaron virus del subgénero C estaban relacionados con los cuadros clínicos de vías respiratorias (p < 0.05).

Discusión

Existen informes sobre la epidemiología de los tipos de adenovirus en México. Pizarro y col. identificaron por neutralización los anticuerpos de los tipos Ad1, Ad2 y aislaron Ad2 como responsable de un brote faringo-conjuntival en una casa de cuna.^{11,12} En muestras de 8 029 pacientes diagnosticados con infección respiratoria aguda, López y col. demostraron por inmunofluorescencia indirecta, que 94 fueron positivas para adenovirus.¹³

Sin embargo, no informaron los genotipos responsables. Recientemente, Mejía López y col. identificaron por métodos moleculares adenovirus asociados con conjuntivitis en una pequeña muestra de pacientes mexicanos.¹⁴

En este trabajo comunicamos la identificación de Ad2 como responsable del 55.1% de los casos estudiados. El Ad2 es un tipo perteneciente al subgénero C, tiene un

tropismo particular por epitelios de vías respiratorias, es responsable al menos del 5% de las infecciones respiratorias agudas (IRA) a nivel mundial. Los tipos Ad1, Ad2, Ad5 y Ad6 conforman el grupo.^{1,2} Los tipos Ad3 y Ad7 (subgénero B), especialmente este último, son responsables de cuadros faringo-conjuntivales y casos esporádicos de cuadros respiratorios graves. Este serotipo está asociado a manifestaciones clínicas de daño pulmonar grave, con fatales consecuencias.^{15,16}

El tipo Ad3 es uno de los más comunes distribuidos a nivel mundial. Se lo ha informado como responsable principal en cuadros respiratorios, de fiebre faringo-conjuntival y queratoconjuntivitis epidémica.¹⁷⁻¹⁹

En nuestro estudio, el Ad3 representó el 37.9% en las muestras que resultaron positivas en la PCR genérica. La faringitis fue predominante en las manifestaciones clínicas exploratorias en nuestros pacientes ($p > 0.05$), de lo que podemos deducir que los adenovirus Ad1, Ad2 y Ad3 identificados pudieron ser parte del cuadro faringo-

conjuntival que se caracteriza en estos tipos. La quemosis fue otra de las manifestaciones clínicas que correlacionó con una infección verdadera por Ad ($p < 0.01$). El resto de las manifestaciones clínicas investigadas no brindan orientación clínica para inferir la etiología.

Conclusiones

En este estudio se pudo demostrar la presencia de Ad3 (subgénero B) informado frecuentemente como un tipo esporádico en periodos de verano y de los serotipos Ad1 y Ad2 pertenecientes al subgénero C, los cuales son característicos en infecciones respiratorias por adenovirus.

Al ser nuestro instituto un centro de referencia, este trabajo es un indicador de los tipos de adenovirus responsables de casos esporádicos en la población. El seguimiento en la identificación de estos virus permitirá mostrar qué tan esporádicos son estos genotipos o si en verdad están relacionados con brotes endémicos en nuestro país.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Schmitz H, Wigand R y Heinrich W. Worldwide epidemiology of human adenovirus infections. *Am J Epidemiol* 117:455-466, 1983.
- Horwitz MS. Adenoviruses, p2155 In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM y col (ed). *Fields Virology*. 3a Ed. Philadelphia. Lippincott Raven Publishers, 1996.
- De Jong JC, Wermenbol AG, Verweij-Uijterwaal MW, Slaterus KW, Wertheim-Van Dillen P, Van Doornum GJ y col. Adenoviruses from human immunodeficiency virus-infected individuals, including two strains that represent new candidate serotypes Ad50 and Ad51 of species B1 and D, respectively. *J Clin Microbiol* 37:3940-3945, 1999.
- Saitoh-Inagawa W, Oshima A, Aoki K, Itoh N, Isobe K, Uchio E y col. Rapid diagnosis of adenoviral conjunctivitis by PCR and restriction fragment length polymorphism analysis. *J Clin Microbiol* 34:2113-2116, 1996.
- Shiao S, Aoki K, Isobe K, Tsuzuki WL, Itoh N, Toba K y cols. Genome analysis of adenovirus type 3 isolated in Japan. *J Clin Microbiol* 34:313-416, 1996.
- Shepetiuk SK, Norton R, Kok T e Irving LG. Outbreak of adenovirus type 4 conjunctivitis in South Australia. *J Med Virol* 41:316-318, 1993.
- Jernigan JA, Lowry BS, Hayden FG, Kyger SA, Conway BP, Groschel DH y col. Adenovirus type 8 epidemic keratoconjunctivitis in an eye clinic: risk factors and control. *J Infect Dis* 167:1307-1313, 1993.
- Adhikary AK, Numaga J y Kaburaky T. Rapid detection and typing of oculo-pathogenic strain of subgenus D adenoviruses by fiber-based PCR and restriction enzyme analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:2010-2015, 2001.
- Kajon AE, Suárez MV, Avendaño LF, Hortal M y Wadell G. Genome type analysis of South American adenoviruses of subgenus C collected over a 7-year period. *Arch Virol* 132:29-35, 1993.
- Elnifro EM, Cooper RJ, Klapper PE y Bailey AS. PCR and restriction endonuclease analysis for rapid identification of human adenovirus subgenera. *J Clin Microbiol* 38:2055-2056, 2000.
- Pizarro SC y Ortega PO. Investigación de anticuerpos hacia los adenovirus II. Anticuerpos específicos de tipo. *Rev Lat-amer Microbiol* 5:153-158, 1962.
- Pizarro E y Reséndiz Lara J. Aislamiento de adenovirus tipo 2. Estudio de un brote en la casa de cuna. *Rev Invest Salud Pública XXVII:233-243*, 1967.
- López Martínez I, Flores León R y Fuentes Rosas E. Infecciones respiratorias agudas (IRAS) de Etiología Viral en México. *Epidemiología* 18:41, 2001. Secretaría de Salud. México www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2001/sem41/edit41.pdf.
- Mejía López H, Matías Florentino M y Vélez Montoya R. Identificación por métodos moleculares de adenovirus asociados a conjuntivitis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 81:375-382, 2006.
- Kajon AE, Mistchenko AS, Videla C, Hortal M, Wadell G y Avendaño LF. Molecular epidemiology of adenovirus acute lower respiratory infections of children in the south cone of South America (1991-1994). *J Med Virol* 48:151-156, 1996.
- Similä S, Linna O, Lanning P, Heikkinen E y Ala-Houhala M. Chronic lung damage cause by adenovirus type 7: a ten-year follow-up study. *Chest* 80:127-131, 1981.
- Darougar S, Grey RH, Thaker U y McSwiggan DA. Clinical and epidemiological features of adenovirus keratoconjunctivitis in London. *Br J Ophthalmol* 67:1-7, 1983.
- Guo DF, Shibata R, Shinagawa M, Sato G, Aoki K y Sawada H. Genomic comparison of adenovirus type 3 isolates from patients with acute conjunctivitis in Japan, Australia and the Philippines. *Microbiol Immunol* 32:833-842, 1988.
- Kim YJ, Hong JY, Lee HJ, Shin SH, Kim YK, Inada T y cols. Genome types analysis of adenovirus type 3 and 7 isolated during successive outbreaks of lower respiratory tract infections in children. *J Clin Microbiol* 41:4594-4599, 2003.

Aspectos clínicos y moleculares de los tumores hipofisarios

The clinical and molecular aspects of our experience with pituitary tumours



Ryszard Wasko, Columnista Experto de SII

Professor of Endocrinology. Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Diseases University of Medical Sciences in Poznan, Polonia

Magdalena Jaskula, University of Medical Sciences in Poznan, Poznan, Polonia

Abstract

We present our experience over the years in the treatment of pituitary tumors. We describe how, due to constant changes of pharmacotherapy standards, we evaluated the efficacy and tolerability of different formulations (bromocriptine, quinagolide and cabergoline) in prolactinomas as well as in patients with acromegaly (somatostatin analogues - octreotide LAR and lanreotide). The occurrence of apoptosis in somatotropinomas pretreated with lanreotide or with octreotide LAR was also documented in our pituitary tumor tissues. Apoptosis was also confirmed to occur under the influence of somatostatin analogues and bromocriptine in GH3 cells in vitro. In further studies, we paid more attention to ghrelin in cases of patients with GH hypersecretion, as one of the factors involved in the etiology of pituitary tumors. We found ghrelin concentrations to be lower in patients treated with somatostatin analogues compared to patients who did not received such treatment. We also examined the expression of ghrelin in pituitary somatotropinomas. We also investigated the expression of survivin - peptide involved into inhibition of apoptosis - in different types of pituitary adenomas (somatotroph, non-functioning and prolactinomas). We found survivin mRNA to be present in pituitary tumors, but there was no difference in survivin expression between pituitary tumors groups. Currently we are also planning other studies with new somatostatin analogues (SOM 230) and pegvisomant in cases of acromegalic patients. We also focus on developing new isotopic methods of diagnosing and treating patients with pituitary tumors (pituitary scintigraphy with somatostatin analogues labeled with Tc99 and the therapy with the use of isotopes that emit beta (Yttrium90) and alpha radiation).

Key words: pituitary tumours, acromegaly, long acting octreotide, ghrelin, apoptosis, survivin



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

Bromocriptina y quinagolida

Los tumores hipofisarios, sobre todo los adenomas con potencial secretor, son una de las endocrinopatías más frecuentes.¹

Durante más de 40 años la bromocriptina, que actúa a través de los receptores D1 y D2, ha sido el fármaco

Resumen

Presentamos la experiencia que hemos tenido a lo largo de los años sobre el tratamiento de los tumores hipofisarios. Describimos de qué modo, por los cambios constantes en los estándares farmacoterapéuticos, evaluamos la eficacia y la tolerabilidad de diferentes fórmulas (bromocriptina, quinagolida y cabergolina) en prolactinomas y en pacientes con acromegalia (análogos de la somatostatina: octreotida LAR y lanreotida). También se documentó la aparición de apoptosis en somatotropinomas pretratados con lanreotida o con octreotida LAR en los tejidos de tumores hipofisarios. Observamos que las concentraciones de grelina eran inferiores en los pacientes tratados con análogos de la somatostatina comparados con los pacientes que no recibieron este tratamiento. También examinamos la expresión de grelina en los somatotropinomas hipofisarios. Asimismo, investigamos la expresión de survivina –péptido que participa en la inhibición de la apoptosis– en diferentes tipos de adenomas hipofisarios (somatotrofos, no funcionantes y prolactinomas). Observamos que el ARNm de la survivina estaba presente en los tumores hipofisarios, pero no hubo ninguna diferencia en la expresión de survivina entre los grupos de tumores. Actualmente estamos planeando otros estudios con nuevos análogos de la somatostatina (SOM 230) y pegvisomant en casos de pacientes acromegálicos. También nos centramos en la creación de nuevos métodos isotópicos de diagnóstico y en el tratamiento de los pacientes con tumores hipofisarios (centellograma hipofisario con análogos de la somatostatina marcados con tecnecio 99 y terapia con uso de isótopos que emiten radiación beta [itrio 90] y alfa).

Palabras clave: tumores hipofisarios, acromegalia, octreotida de acción prolongada, apoptosis, grelina, survivina

estándar en los pacientes hiperprolactinémicos.²⁻⁴ Se ha probado que es eficaz en términos de inhibición de la secreción de prolactina y normalización de su concentración hasta en el 70% de los pacientes.^{5,6} También suprime el crecimiento tumoral, lo que a menudo conduce a la retracción del adenoma.⁷ Esos resultados muy a menudo se acompañan con la mejoría de los síntomas clínicos y el restablecimiento de la función gonadal. En 1994 realizamos un estudio que evaluó la eficacia del tratamiento con bromocriptina en 32 pacientes con prolactinomas.⁸ Logramos la normalización de las concentraciones de prolactina

Recepción: 9/3/2007 - Aprobación: 8/10/2007
Primera edición, www.sicisalud.com: 30/11/2007

Enviar correspondencia a: Ryszard Wasko, Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Diseases University of Medical Sciences in Poznan, 60-355, Poznan, Polonia
rwasko@amp.edu.pl

en 21 pacientes y la disminución en 6 casos, después de 6 meses de tratamiento en dosis de 7.5-10 mg al día. El tamaño del tumor se redujo en 21 casos. Se observó una mejoría de los síntomas clínicos en más del 50% de los pacientes (determinada sobre la base del cese de la galactorrea y las cefaleas, la reanudación de las menstruaciones regulares, la mejoría de la libido y la aparición de embarazos).

También evaluamos¹⁴ la eficacia de quinagolida en 10 pacientes con prolactinomas (3 macroadenomas y 7 microadenomas) que resultaron ser resistentes a la terapia con bromocriptina. Estos pacientes no demostraron ninguna mejoría luego de 6 meses de tratamiento con bromocriptina (en una dosis de hasta 10 mg/día) y el 60% también presentó poca tolerancia a la medicación. Se determinaron las concentraciones séricas de prolactina y se obtuvieron estudios por imágenes antes del tratamiento con quinagolida (en dosis de 75 µg en los casos de microadenomas y 150 µg en los casos de macroadenomas) y después de 6 meses. En los 7 pacientes con microadenomas, las concentraciones de prolactina se normalizaron con quinagolida. En 2 pacientes con macroprolactinomas, las concentraciones séricas de prolactina también se normalizaron y el tamaño del tumor, observado en la resonancia magnética de control, disminuyó en 5 y 4 mm, respectivamente. Ninguno de los pacientes experimentó mala tolerancia al fármaco. También observamos efectos terapéuticos importantes en términos de mejoría clínica—desaparición de la galactorrea y reanudación de los ciclos menstruales normales—. Nuestras observaciones fueron compatibles con otras comunicaciones disponibles.^{12,13,15} Arribamos a la conclusión de que la quinagolida es un agente eficaz y bien tolerado, sobre todo en los pacientes con resistencia o intolerancia a la bromocriptina.

Sin embargo, con los avances constantes en la terapia, también se aprobaron nuevos fármacos para el tratamiento de los tumores hipofisarios.

Cabergolina

En pacientes con hiperprolactinemia, en los cuales la intolerancia o la resistencia a la prolactina limita el éxito de la farmacoterapia, se ha vuelto una opción la introducción de un nuevo agonista D2 selectivo de acción prolongada: la cabergolina.^{5,16,17} Al considerar estas observaciones, evaluamos la eficacia y la tolerabilidad de la cabergolina¹⁸ en un grupo de 17 pacientes con diagnóstico reciente (13 mujeres y 4 hombres) de prolactinoma (11 microprolactinomas y 6 macroadenomas) y distintos síntomas clínicos de hiperprolactinemia patológica. El protocolo del estudio duró 6 meses y los pacientes fueron tratados con cabergolina en la dosis de 0.5 mg dos veces a la semana durante los dos primeros meses, luego la dosis se redujo a 0.25 mg dos veces a la semana y finalmente se mantenía en 0.25 mg una vez a la semana. Luego investigamos el efecto de la cabergolina sobre las concentraciones séricas de prolactina, el cese de los síntomas clínicos y la prevalencia de efectos adversos. Se logró normoprolactinemia en el 76.5% de los pacientes tratados; en los restantes las concentraciones de prolactina no se normalizaron, pero también disminuyeron significativamente. Observamos una eficacia similar de la cabergolina en términos de normalización de las concentraciones séricas de prolactina, como se informó en otras comunicaciones disponibles.^{5,10,16} Sin embargo, contrariamente a estos estudios¹⁰ no observamos la correlación entre el tamaño inicial del tumor (microadenoma o ma-

croadenoma) y la posibilidad de alcanzar concentraciones normales de prolactina.

Esta gran eficacia de la cabergolina también fue confirmada sobre la base de los signos clínicos: alrededor del 90% de las mujeres amenorreicas reanudaron los ciclos menstruales; se observó mejoría de la libido, de la potencia sexual y cese de la galactorrea y las cefaleas asociadas con la masa hipofisaria. Todos nuestros pacientes toleraron satisfactoriamente la cabergolina y ninguno suspendió el tratamiento por efectos adversos observables.

Análogos de la somatostatina

La introducción de formas de liberación breve, y luego las de liberación prolongada, de análogos de la somatostatina (lanreotida o octreotida LAR) en el tratamiento de la acromegalia creó la posibilidad de un tratamiento que es más eficiente, mejor tolerado y que tiene mejor resultado final. Actualmente el papel de los análogos de la somatostatina está bien establecido en el tratamiento de los pacientes acromegálicos,¹⁹⁻²⁴ lo que constituye una opción farmacológica en el tratamiento prequirúrgico, posquirúrgico y crónico de la acromegalia.²¹⁻²⁴

También realizamos estudios que evaluaron la respuesta al tratamiento con análogos de la somatostatina en pacientes acromegálicos.²⁵⁻²⁸ Mostramos²⁶ una alta eficacia de la lanreotida en términos de disminución de las concentraciones de hormona del crecimiento (GH) (de una media de 52.2 ng/ml a una media de 17.4 ng/ml; $p < 0.001$) y de factor de crecimiento tipo 1 similar a la insulina (IGF-1) (de una media de 591.2 ng/ml a una media de 354.8 ng/ml; $p < 0.001$) en casi todos los casos. En el mismo estudio también observamos que la lanreotida es eficaz para disminuir las concentraciones séricas de prolactina ($p < 0.02$). Sin embargo, hubo dos pacientes en los cuales se observó una respuesta diferente al tratamiento: resistencia a la lanreotida.²⁷

También realizamos un estudio con octreotida LAR en un grupo de 16 pacientes acromegálicos (todos los cuales se presentaron con macroadenomas) preparados para la intervención neuroquirúrgica.²⁸ La administración de un análogo de la somatostatina (dos veces, a intervalos mensuales, en dosis de 20 mg [primera dosis] y 30 mg [segunda dosis]) condujo a una disminución importante de GH (de una media de 31.2 ng/ml a una media de 12.99 ng/ml; $p < 0.001$), IGF-1 (de una media de 801.75 ng/ml a una media de 422.8 ng/ml; $p < 0.01$) y prolactina (PRL) (en casos de concentraciones inicialmente elevadas; $p < 0.01$).

Nuestros estudios confirmaron una alta eficacia de los análogos de la somatostatina en la farmacoterapia de la acromegalia, lo que se conoce a partir de la literatura.

Lo más interesante es que observamos que la eficacia del tratamiento con análogos de la somatostatina no siempre es igual, no sólo en términos de resistencia al fármaco. También observamos que la respuesta a estas medicaciones variaba entre los pacientes con acromegalia, en relación con las concentraciones iniciales de otras hormonas hipofisarias. En los pacientes acromegálicos que se presentaron inicialmente también con hiperprolactinemia relacionada con la actividad polihormonal del adenoma, la disminución de GH y de IGF-1 fue mucho más importante que en los pacientes con hipersecreción aislada de GH. De acuerdo con esta observación, evaluamos en otro estudio la eficacia del tratamiento con octreotida LAR en 19 pacientes con tumores monohormonales (somatotropinomas) en comparación con 16 pacientes con tumores de actividad hormonal mixta, que secretaban simultáneamente cantidades excesivas de GH y subunidad alfa.²⁹ Se admi-

nistró octreotida LAR 3 veces a la semana, cada 28 días en dosis de 20 mg, 30 mg y 30 mg. Dos semanas después de concluir la farmacoterapia la disminución de GH e IGF-1 era importante en ambos grupos de pacientes ($p < 0.05$). En aquellos con hipersecreción aislada de GH, las concentraciones séricas medias de GH estaban disminuidas de 50.7 a 20.4 ng/ml y la concentración media de IGF disminuyó de 675.5 a 494.7 ng/ml. En los pacientes con tumores hipofisarios mixtos, la concentración media de GH se redujo de 61.9 a 10.1 ng/ml y la concentración media de IGF-1 de 669.9 a 237.1 ng/ml. Sin embargo, la reducción de las concentraciones de GH e IGF-1 fue mayor en el grupo de pacientes con tumores hipofisarios mixtos (la diferencia fue estadísticamente significativa entre los dos grupos con $p = 0.01$ para GH y $p = 0.047$ para IGF-1). Estas observaciones son coincidentes con los datos de nuestro informe anterior.²⁷

Los análogos de la somatostatina no sólo son eficaces en términos de la normalización de las concentraciones de GH e IGF-1. También se comunicó que podrían ejercer un efecto metabólico positivo en relación con las concentraciones de glucosa, fibrinógeno, lípidos séricos y la estabilización de la placa aterosclerótica y la disminución del riesgo de muerte súbita de origen cardíaco.^{31,32} Realizamos un estudio³⁰ que evaluó la influencia de octreotida de acción prolongada sobre el metabolismo lipídico en 15 pacientes con acromegalia. Se midieron las concentraciones séricas de GH, IGF-1, colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y triglicéridos antes de la aplicación de 3 meses de tratamiento con octreotida LAR en una dosis de 30 mg y después. Observamos una disminución estadísticamente significativa en la concentración sérica de triglicéridos (de una media de 221.6 mg/dl a una media de 172.93 mg/dl; $p = 0.005$), mientras que las concentraciones de colesterol (total, HDLc y LDLc) se mantuvieron inalteradas.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los fármacos utilizados en la farmacoterapia de los tumores hipofisarios (análogos de la somatostatina, bromocriptina) también es un tema interesante. Ahora se sabe ampliamente que la inducción de procesos apoptóticos, en el curso del tratamiento, desempeña un papel importante al inhibir la hipersecreción hormonal y producir retracción tumoral. Controlamos si el tratamiento de los prolactinomas con bromocriptina y de los somatotropinomas con análogos de la somatostatina podría causar apoptosis.³⁵⁻³⁸

Se demostró claramente la aparición de apoptosis en células de tumores hipofisarios obtenidas de pacientes que fueron tratados con éxito (en términos de disminución de GH e IGF-1) antes de la intervención con lanreotida.^{27,39} Realizamos el estudio en un grupo de 35 pacientes con somatotropinomas, tratados o no preoperatoriamente con lanreotida y observamos claramente que un análogo de la somatostatina induce apoptosis en células tumorales, que mostraban una morfología apoptótica típica y fragmentación oligonucleosómica del ADN. La cantidad de células tumorales apoptóticas fue mucho mayor (varió del 4% al 17%) en los tumores pretratados con lanreotida en comparación con el 2% de las células apoptóticas halladas en macroadenomas sin farmacoterapia preceden-

te y hasta en el 1.2% en los casos de microadenomas sin farmacoterapia precedente (se producen naturalmente bajos niveles de apoptosis en los tejidos en crecimiento).³⁹ En consecuencia, no hubo apoptosis en células tumorales derivadas de pacientes con resistencia a la lanreotida.²⁷

Asimismo, en los casos de prolactinomas resistentes al tratamiento con bromocriptina no se detectaron cambios apoptóticos dentro de las células tumorales.²⁷

Sin embargo, la apoptosis fue el proceso confirmado bajo la influencia tanto de los análogos de la somatostatina como de la bromocriptina, también en nuestros estudios.⁴⁰⁻⁴⁶ Realizamos experimentos sobre células GH₃, que es la línea celular originada en un tumor hipofisario de la rata y constituye un modelo conveniente en los estudios *in vitro* de adenomas hipofisarios secretores de PRL y GH. Demostramos que la incubación de células con bromocriptina y con lanreotida y octreotida conducía a la aparición de cambios apoptóticos. La manifestación de apoptosis fue claramente dependiente de la concentración del compuesto y de la duración de la exposición.

Grelina

Se investigaron ampliamente los factores que podrían estimular la proliferación neoplásica de las células hipofisarias. Se postula que el péptido grelina, descubierto recientemente, es uno de estos factores^{47,48} dado que se aisló ARNm y péptido de grelina, así como sus receptores (GHS-R) del hipotálamo, la hipófisis normal y diferentes tipos de tumores hipofisarios.⁴⁹⁻⁵² Se demostró que la expresión de grelina era relativamente alta en adenomas hipofisarios no funcionantes y en adenomas somatotrofos comparada con la del tejido normal.⁴⁹⁻⁵² En los adenomas somatotrofos, el nivel de expresión del ARNm de grelina se correlacionó negativamente con el tamaño del adenoma.⁵² Se observó que la grelina era producida originariamente por la mucosa gástrica, pero se ha postulado que la sintetizada localmente en la hipófisis puede influir en la función hipofisaria o incluso, de forma autocrina o paracrina, puede desempeñar algún papel en el mecanismo subyacente al desarrollo de los adenomas. Presumiblemente, podría existir una conexión entre la expresión de grelina dentro del tumor y la aparición de un adenoma, especialmente los adenomas somatotrofos.

Decidimos evaluar si las concentraciones de grelina en los pacientes acromegálicos difieren según el tratamiento administrado (quirúrgico u octreotida de acción prolongada).⁶⁰ En nuestro estudio se incluyeron 42 pacientes acromegálicos (10 hombres y 32 mujeres) y 18 sujetos sanos, que recibieron tratamiento quirúrgico u octreotida a largo plazo o no recibieron ningún tratamiento en absoluto, y fueron divididos en concordancia en grupos y subgrupos del siguiente modo:

1. Octreotida de acción prolongada (+): 14 pacientes que en el momento del estudio o hasta tres meses antes estaban recibiendo octreotida LAR en la dosis de 30 mg cada 30 días. Hubo 8 pacientes que antes se habían sometido a un tratamiento neuroquirúrgico y fueron tratados ulteriormente con octreotida LAR [octreotida de acción prolongada (+), cirugía (+)] y 6 pacientes que fueron tratados sólo con octreotida LAR.

2. Octreotida de acción prolongada (-): 28 pacientes que en el momento del estudio o dentro de los 3 últimos meses no recibieron octreotida LAR. Nueve de ellos

nunca se habían sometido a cirugía hipofisaria [octreotida de acción prolongada (-), cirugía (-)] y en 19 se había extirpado un adenoma en el pasado [octreotida (-), cirugía (+)].

Se tomaron muestras de sangre en ayunas tanto para determinar GH e IGF-1. Se midió la grelina en suero con un radioinmunoensayo (RIA) comercial (Phoenix Pharmaceuticals).

En nuestro estudio, también mostramos que el tratamiento con octreotida de acción prolongada condujo a una reducción importante de las concentraciones de grelina. Las concentraciones séricas de grelina en los pacientes tratados con octreotida de acción prolongada luego de la cirugía [octreotida (+) cirugía (+)] fueron significativamente menores que las detectadas en pacientes operados que, en el momento del estudio, no fueron tratados con octreotida LAR [octreotida (-) cirugía (+)] ($p = 0.006$). Asimismo, también se observó una reducción en las concentraciones de grelina en los pacientes tratados con octreotida (tanto después de la cirugía como sin ella) en comparación con los pacientes que no recibieron octreotida (tanto después de la cirugía como sin ella) ($p = 0.001$). Además, los pacientes tratados con octreotida (después de la cirugía y sin ella) tuvieron concentraciones de grelina significativamente menores que los pacientes que se habían sometido a cirugía, no fueron tratados con octreotida de acción prolongada en el momento del estudio [octreotida (-) cirugía (+)] ($p < 0.001$) y que todos los pacientes luego del tratamiento neuroquirúrgico [tratados o no tratados con octreotida de acción prolongada – cirugía (+)] ($p = 0.006$).

Observamos que la concentración de grelina en los sujetos sanos era mayor que en pacientes acromegálicos pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.08$). No se observó ninguna diferencia significativa en las concentraciones de grelina entre los pacientes tratados y no tratados con cirugía en el pasado [pacientes octreotida (-) cirugía (-) *versus* pacientes octreotida (-) cirugía (+)] ($p = 0.14$) y cirugía (+) *versus* cirugía (-), ($p = 0.1$).

Como conclusión observamos que las concentraciones de grelina eran significativamente menores en los pacientes acromegálicos que estaban recibiendo tratamiento con análogos de la somatostatina de acción prolongada. No hubo diferencias en las concentraciones séricas de grelina entre los pacientes que se habían sometido o no a cirugía hipofisaria.

No se ha resuelto todavía la etiología de los tumores hipofisarios y se considera que participan muchos factores. Al tener en cuenta que la grelina es uno de los péptidos que podría ser responsable de la tumorigénesis hipofisaria y de que el ARNm y el péptido de grelina se identifican en diferentes tipos de adenoma hipofisario, estudiamos 3 tejidos de macroadenoma somatotrofo para determinar la expresión de ARNm de grelina.⁶¹ Los tres pacientes acromegálicos fueron tratados con octreotida de acción prolongada antes de la cirugía. Se realizó transcripción inversa de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real según el método de Korbonits y col.⁴⁹ Además, como control, se amplificaron fragmentos específicos de beta-actina y genes de GAPDH. No se detectó ARNm de grelina en ninguno de los tejidos examinados.

Aún se sabe muy poco sobre los mecanismos reguladores que subyacen a la expresión hipofisaria del gen de la grelina. Se demostró que las infusiones de GHRH

aumentaban la expresión del gen de grelina en la hipófisis.⁶² Más aun, en condiciones en las cuales la expresión hipotalámica de GHRH estaba aumentada o disminuida, las concentraciones de ARNm de grelina se correlacionaron positivamente con GHRH. Los autores postularon que la GHRH es uno de los moduladores clave de la expresión hipofisaria del gen de grelina y que muchos factores podrían influir en esta expresión por mecanismos dependientes de la GHRH.

En concordancia con este hecho, postulamos en nuestro estudio que la somatostatina en condiciones fisiológicas y los análogos de la somatostatina en acciones experimentales podrían ser factores que inhiban la transcripción hipofisaria del gen de grelina y disminuyan la concentración de ARNm de grelina. Esta podría ser la explicación de la ausencia de ARNm de grelina en los tejidos que examinamos y también sería compatible con nuestra primera comunicación sobre la grelina, de cuyas concentraciones se halló que eran más bajas en los pacientes tratados con fórmulas de octreotida de acción prolongada.⁶⁰

Otra posibilidad es que exista una correlación negativa entre el nivel de ARNm de grelina y el tamaño de un adenoma somatotrofo, como se ha comunicado.⁵² La falta de expresión de grelina en los casos de macrotumores podría ser responsable del crecimiento y la expansión tumorales y confirmaría la hipótesis de las acciones antiproliferativas de la grelina.

Survivina

Se postula que la survivina, uno de los péptidos que participan en la inhibición de la apoptosis, de la cual se observó que es expresada en varios cánceres humanos, es responsable de la transformación oncogénica de distintos tejidos y se comunicó que el nivel de su expresión se correlaciona con la agresividad tumoral y la progresión de la enfermedad.⁶³⁻⁶⁷

Dado que puede inhibir la apoptosis inducida por distintos factores, ha recibido atención como uno de los blancos del tratamiento oncológico y se propuso como factor potencial de la terapia basada sobre la apoptosis.⁶⁸ Se comunicó que la expresión de survivina podría ser un factor importante que subyace a la resistencia a diferentes estímulos apoptóticos (incluida la quimioterapia) y a la determinación de un mal resultado final del tratamiento de algunas neoplasias. No existe ninguna prueba clara de expresión de la survivina en los tejidos hipofisarios. Por lo tanto, investigamos la expresión de survivina en diferentes tipos de adenomas hipofisarios.⁶⁹ Las muestras de tejido incluyeron 7 adenomas somatotropos, 4 adenomas hipofisarios no funcionantes y un prolactinoma. Como control del estudio se utilizó el ARN total aislado de la línea de células tumorales HeLa.

Se realizó transcripción inversa y amplificación con PCR de fragmentos de ADNc de survivina. Como control, se amplificó un fragmento específico de un gen doméstico, beta-actina, con *primers* universales mediante el uso de ARN aislado de los tejidos estudiados.

Observamos que el ARNm de la survivina estaba presente en los adenomas y tumores no funcionantes hipofisarios pero no hubo diferencia en la expresión de survivina entre los grupos de tumores hipofisarios. También observamos que el nivel de expresión de survivina era mucho menor en los tumores hipofisarios que en las células HeLa.

Perspectivas

Actualmente también planeamos realizar otros estudios que evalúen la eficacia clínica y bioquímica del tratamiento con nuevos análogos de la somatostatina (SOM 230) y pegvisomant en casos de pacientes acromegálicos.

También nos concentramos en la creación de nuevos métodos isotópicos para el diagnóstico y tratamien-

to de pacientes con tumores hipofisarios. Hemos mejorado los procedimientos diagnósticos del centellograma hipofisario con análogos de la somatostatina marcados con tecnecio 99.

Además, también planeamos comenzar nuevas formas de terapia en los pacientes con tumores hipofisarios mediante el uso de isótopos que emiten radiación beta (itrio 90) y alfa.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Aron DC, Ross NS. Pituitary «incidentaloma». *Ann Intern Med* 113:558-559, 1990.
- Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:143, 1999.
- Molitch ME, Elton RJ, Blackwell RE et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3574, 1997.
- Cicarelli E, Cammani F. Diagnosis and drugtherapy of prolactinoma. *Drugs* 51:954, 1996.
- Biller BMK, Molitch ME, Vance ML et al. Treatment of prolactin secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist Cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2338, 1996.
- Liuzzi A, Dallabonzana D, Oppizzi G et al. Low doses of dopamine agonists in the long treatment of macroprolactinomas. *N Engl J Med* 313:656, 1985.
- Bevan JS, Webster J, Burke CW et al. Dopamine agonists and pituitary tumour shrinkage. *Endocr Rev* 13:221, 1992.
- Wasko R, Bocian-Sobkowska J, Krzyżagórska E, Kozak W, Horst-Sikorska W. Wyniki leczenia bromokryptyna chorych z guzami przysadki typu prolaktinoma. *Med News* 63:16-23, 1994.
- Thorner MO, Fluckinger E, Calne DB. Bromocriptine: a clinical and pharmacological review. New York, Raven Press pp. 1435, 1980.
- Verhels J, Abs R, Maiter D et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinaemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2518, 1999.
- Colao A, Annunziato L, Lombardi G. Treatment of prolactinomas. *Ann Med* 30:452, 1998.
- Guido R, Valenti S, Foppiani L, De Martini D, Cossu M, Giusti M. Prolactin decrease and shift to a normal-like isoform profile during treatment with quinagolide in a patient affected by an invasive prolactinoma. *J Endocrinol Invest* 20:289, 1997.
- Vance ML. New direction in the treatment of hyperprolactinaemia. *Endocrinologist* 7:153, 1997.
- Wasko R. Norprolac - nowy lek w leczeniu gruczolaków typu prolaktinoma opornych na leczenie bromokryptyna. *Pol J Endocrinol* 50:139-146, 1999.
- Brownell J. Quinagolide (Norprolac registered): a novel non-ergot prolactin inhibitor. *Drugs Today* 7:153, 1997.
- Sabuncu T, Arikian E, Tasan E, Hatemi H. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine in hyperprolactinemic patients. *Intern Med* 40:857, 2001.
- Ferrari CI, Abs R, Bevan JS et al. Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin Endocrinol* 46:409, 1997.
- Bolko P, Jaskula M, Wasko R, Wolun M, Sowinski J. The assessment of cabergoline efficacy and tolerability in patients with pituitary adenomas prolactinoma type. *Pol Arch Int Med* 109(5):489-95, 2003.
- Sassolas G. Medical therapy with somatostatin analogues in acromegaly. *J Endocrinol* 19:26, 1996.
- Marek J, Hana V, Krsek M, Justova V, Catus F, Thomas F. Long-term treatment of acromegaly with the slow-release somatostatin analogue lanreotide. *Eur J Endocrinol* 131:20, 1994.
- Faggiano A, Merola B, Lombardi G. New medical approaches in pituitary adenomas. *Horm Res* 53, 2000.
- Colzi R, Dallabonzana D, Attanasio R, Barausse M, Oppizzi G. A comparison between octreotide LAR and lanreotide SR in the chronic treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 141:267, 1999.

- Davies PH, Stewart SE, Lancranjan L, Shepard MC, Stewart PM. Long-term therapy with long acting octreotide (sandostatin LAR) for the management of acromegaly. *Clin Endocrinol Oxf* 48:311, 1998.
- Stewart PM. Current therapy for acromegaly. *Trends Endocrinol Metab* 23:12-18, 2000.
- Wasko R, Ruchala M, Sawicka J, Liebert W, Kotwicka M, Sowinski J. Short-term presurgical treatment with somatostatin analogues, octreotide and lanreotide in acromegaly. *J Clin Endocrinol Invest Metab* 23:12-18, 2000.
- Wasko R, Horst-Sikorska W, Kozak W, Wolun M, Sowinski J. Wpływ podawania Lanreotydu na czynność wydzielniczą przysadki u chorych z akromegalia. *Pol J Endocrinol* 51:413-22, 2000.
- Wasko R. Apoptoza w leczeniu guzów przysadki typu somatotropinoma. Assistant Professor dissertation paper, Karol Marcinkowski University of Medical Sciences, Poznan Poland.
- Wasko R, Bolko P, Kostrzewski J, Horst-Sikorska W, Liebert W, Sowinski J. Ocena skuteczności oktreotydu LAR u pacjentów z guzami przysadki typu somatotropinoma. *Pol Arch Int Med* 106:693-98, 2001.
- Wasko R, Bolko P, Owecki M, Jaskula M, Sowinski J. The efficacy of octreotide LAR (long acting release) treatment in patients with somatotropinoma, and mixed pituitary tumours. *Pharmacy World and Science* 26:324-27, 2004.
- Waligórska J, Wasko R, Bolko P, Jaskula M, Sowinski J. Estimate of influence of the somatostatin analogues administration on the lipid metabolism in the patients with acromegaly. *Pol J Endocrinol* 54(5):545-49, 2003.
- Colao A, Marzullo P, Lombardi G. Effect of a six-month treatment with lanreotide on cardiovascular risk factors and intima media thickness in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 146:303-309, 2002.
- Colao A, Cuocolo A, Marzullo P et al. Effects of one-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 84:17-23, 1999.
- Hoyer D, Bell GI, Berelowitz M, Epelbaum L, Feniuk W, Humphrey PPA, O'Carroll AM, Patel YC, Schonbrunn A, Taylor JE, Reisine T. Classification and nomenclature of somatostatin receptors. *Elsevier Science* 16:86, 1995.
- Viollet C, Prevost G, Maubert E, Faivre-Bauman A, Gardette R, Kordon C, Ludes C, Slama A, Eperbaum J. Molecular pharmacology of somatostatin receptors. *Fundam Clin Pharmacol* 9:107, 1995.
- Yin D, Kondo S, Takeuchi J, Morimura T. Induction of apoptosis in murine ACTH-secreting pituitary adenoma cells by bromocriptine. *FEBS Lett* 339:73-75, 1994.
- Kontogeorgos G, Sambaziotis D, Piaditis G, Karameris A. Apoptosis in human pituitary adenomas: a morphologic and in situ end labeling study. *Mod Pathol* 10:921-926, 1997.
- Saitoh Y, Arita N, Ohnishi T, Ekramullah S, Takemura K, Hayakawa T. Absence of apoptosis in somatotropinomas treated with octreotide. *Acta Neurochir (Wien)* 139:851-856, 1997.
- Gruszka A, Pawlikowski M, Kunert-Radek J. Antitumoral action of octreotide and bromocriptine on the experimental rat prolactinoma: anti-proliferative

- and proapoptotic effects. *Neuroendocrinol Lett* 22:343-348, 2001.
- Wasko R, Jankowska A, Kotwicka M, Liebert W, Sowinski J, Warchol JB. Effects of treatment with somatostatin analogues on the occurrence of apoptosis in somatotropinomas. *Neuroendocrinology Letters* 24(5):334-338, 2003.
- Wasko R, Wolun-Cholewa M, Bolko P, Kotwicka M. Effect of bromocriptine on cell apoptosis and proliferation in GH3 cell culture. *Neuroendocrinology Letters* 25:223-228, 2004.
- Wasko R, Wolun M, Warchol JB. Induction of apoptosis by bromocriptine in GH3 culture cells. *Fol Histochem Cytobiol* 37:123-124, 1999.
- Wasko R, Jankowska A, Kotwicka M, Warchol JB, Liebert W, Gembicki M. Induction of apoptosis in hypophyseal somatotropinoma cells with a long-acting somatostatin analogue (lanreotide). *J Endocrinol Invest* 20:76, 1997.
- Wasko R, Jankowska A, Kotwicka M, Liebert W, Gembicki M, Warchol JB. Apoptosis in prolactinomas and somatotropinomas - The Effect of treatment with bromocriptine and somatostatin analogues. *IV European Congress of Endocrinology. Sevilla Abstracts*. P3-97, 1998.
- Wasko R, Jankowska A, Wolun M, Kotwicka M, Liebert W, Warchol JB, Sowinski J. Studies of apoptosis in pituitary tumours. *European Congress of Cell Biology, Bologna Abstracts* p. 63, 1999.
- Polak U, Jaskula M, Wasko R. The influence of lanreotide and octreotide in proliferation and apoptotic processes in GH3 cells culture. *Acta Clinica Morphologica* 5:3-9, 2002.
- Wasko R, Jankowska A, Wolun M, Kotwicka M, Liebert W, Warchol JB, Gembicki M, Sowinski J. Apoptosis in somatotropinoma and prolactinoma type tumours. *J Endocrinol Invest* 22(Suppl.):61, 1999.
- Arvat E, Di Vito L, Broglio F. Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J Endocrinol Invest* 23:493, 2000.
- Van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrine Reviews* 25(3):426-457, 2004.
- Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumours. *J Clin Endocrinol Metab* 86:881-887, 2001.
- Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P et al. The tissue distribution of the m RNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2988, 2002.
- Korbonits M, Kojima M, Kangawa K, Grossman AB. Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. *Endocrine* 14:101, 2001.
- Kim K, Arai K, Sanno N, Osamura RY, Teramoto A, Shibasaki T. Ghrelin and growth hormone (GH) secretagogue receptor (GHSR) mRNA expression in human pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 54:759, 2001.
- Nanzer A, Khalaf S, Mozdai A, Fowkes R, Patel M, Burren J, Grossman A, Korbonits M. Ghrelin exerts a proliferative effect on a rat pituitary somatotroph cell line via the mitogen-activated protein kinase pathway. *Eur J Endocrinol* 151:233-240, 2004.

Interleucina 10 produzida por gestantes infectadas pelo HIV-1 diminui a replicação viral: efeito amplificado pela terapia anti-retroviral

Interleukin 10 produced by HIV-1-infected pregnant women reduces viral replication: effect enhanced by anti-retroviral therapy



Cleonice Alves de Melo Bento, Columnista Experta de SIIC
Professora adjunta de Imunologia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brasil

Joana Hygino, Biomédica, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brasil

Agostinho Alves de Lima e Silva, Doutor em Microbiologia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brasil

Carmen Soares de Meirelles Saramago, Doutora em Microbiologia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brasil

Regis Mariano de Andrade, Infectologia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brasil

Renato Geraldo da Silva Filho, Mestre em Microbiologia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brasil

Patrícia Gomes de Lima, Nutricionista, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brasil

Abstract

Since the beginning of the HIV infection epidemic, the number of infected young women has increased considerably bringing important consequences to the vertical transmission of the virus. In this context, few studies have evaluated the impact of maternal cytokines on viral replication during pregnancy. Recent studies performed by our group have demonstrated an inverse relation between the plasma viral load and the ability of HIV-1-infected pregnant women to produce IL-10. Additionally, the neutralization of this cytokine enhanced the viral fitness in cultures containing activated T lymphocytes. The study reported here, aimed to investigate the molecular events involved in the anti-HIV-1 action of IL-10 and the impact of anti-retroviral therapy on this phenomenon. Our results suggest that the effect of IL-10 in reducing the number of HIV-1 copies in cultures must be related to the ability of this cytokine to inhibit the production of IL-1 and TNF-alpha, which are known to enhance viral replication in vitro. Interestingly, the anti-retroviral treatment of pregnant women elevated the systemic production of IL-10. These results suggest that the IL-10 produced by HIV-1-infected pregnant women reduces viral replication, and that that effect is increased

Key words: pregnancy and HIV infection, IL-10 and HIV, inflammatory cytokines and HIV, anti-retroviral therapy and cytokines, AZT and cytokines, NVP and cytokines



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

Introdução

Há mais de duas décadas a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), vem desafiando a ciência, destacando-se

Recepción: 8/5/2007 - Aprobación: 17/1/2008
Primera edición, www.sicisalud.com: 23/2/2008

Enviar correspondência a: Cleonice Alves de Melo Bento, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), 2229 0240, Rio de Janeiro, Brasil
cbento@unirio.br

Resumo

Desde o início da epidemia da infecção pelo HIV, o número de mulheres adultas jovens infectadas vem aumentando consideravelmente, fato esse que tem grande impacto na transmissão vertical do vírus. Nesse sentido, poucos trabalhos têm avaliado o impacto das citocinas maternas sobre a dinâmica da replicação viral durante a gestação. Estudos recentes desenvolvidos pelo nosso grupo demonstraram uma relação inversa entre a carga viral plasmática e a capacidade de gestantes infectadas pelo HIV-1 em produzir IL-10. Adicionalmente, a neutralização desta citocina aumentou a capacidade replicativa do vírus em culturas de células contendo linfócitos T ativados. O estudo aqui reportado teve como objetivo investigar os eventos moleculares relacionados à ação anti-HIV-1 da IL-10 e o impacto da terapia anti-retroviral sobre este fenômeno. Nossos resultados demonstram que a capacidade da IL-10 em reduzir o número de cópias do HIV-1 em culturas deve estar relacionada à habilidade desta citocina em reduzir a secreção de IL-1 e TNF- α , ambas envolvidas em favorecer a replicação do vírus in vitro. Interessantemente, o tratamento anti-retroviral das gestantes elevou a produção sistêmica da IL-10. Esses resultados sugerem que a IL-10 produzida por gestantes infectadas pelo HIV-1 reduz a replicação do vírus, e que esse efeito parece ser potencializado pelo tratamento anti-retroviral materno.

Palabras clave: gestação e infecção pelo HIV, IL-10 e HIV, citocinas inflamatórias e HIV, terapia anti-retroviral e citocinas, AZT e citocinas, NVP e citocinas

como um dos problemas principais de saúde pública mundial.¹ Nesse sentido, desde o início da epidemia, o número de mulheres jovens adultas infectadas vem aumentando consideravelmente nos últimos tempos, fato esse que tem importância fundamental na transmissão materno-fetal do vírus.

Até a presente data não há evidências de que a gravidez afete o curso da infecção pelo HIV-1,² entretanto, o

Tabela 1. Características gerais da população estudada, segundo os valores da carga viral plasmática, de linfócitos T CD4⁺ e TCD8⁺ e terapia anti-retroviral.

Grupos de pacientes ¹	n ²	Idade ³ média ± sd	TARV ⁴ (%)	T CD4 ⁵ média ± sd	T CD8 média ± sd	Filhos HIV-1 + ⁶ (%)
G1 (CVP < 80)	27	28.2 ± 5.2	75	907.4 ± 407.3 (**)	1 012 ± 429	0
G2 (CVP > 80)	13	27.4 ± 5.4	40	597 ± 219 (**)	956 ± 352	30

*1 Os grupos G1 e G2 representam gestantes infectadas com valores de carga viral plasmática (CVP) indetectáveis (< 80 cópias de RNA de HIV-1/ml) e detectáveis (300-160 000 cópias de RNA do HIV-1/ml), respectivamente; *2 Representa o número de amostras analisadas; *3 média e desvio padrão da idade (em anos) das pacientes estudadas; *4 TARV: terapia anti-retroviral (AZT + NVP) que foi introduzida entre 34 a 37 semanas de gestação; *5 a quantificação de linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺ foi conduzida por citometria de fluxo de três cores a partir de amostras clínicas frescas colhidas em tubos contendo EDTA; *6 diagnóstico confirmado de transmissão vertical através do PCR-DNA pró-viral de infecção pelo HIV-1.

(**) p = 0.037 referente à análise comparativa entre os grupos G1 x G2 quanto aos valores médios das contagens de células T CD4⁺ periféricas.

impacto dessa infecção sobre a rede de citocinas maternas tem sido pouco investigado. Sabe-se, por exemplo, que em adultos a infecção crônica pelo HIV-1 está relacionada à ativação do sistema imune com produção elevada de citocinas inflamatórias.^{3,4} Muitos dos distúrbios imunes no paciente infectado têm sido atribuídos à produção crônica desses mediadores inflamatórios.⁴ A produção sustentada dessas citocinas é garantida não apenas pela resposta mediada pelos linfócitos T CD8⁺ contra antígenos do vírus, como também por uma ativação (*activación*) inespecífica do sistema imune induzida por vários produtos do HIV-1.^{3,5} Estudos mostram, por exemplo, que a proteína viral Nef induz macrófagos a secretar quimiocinas e um conjunto de citocinas inflamatórias (IL-1 α , IL-1 β , IL-12, TNF- α) que favorecem o recrutamento e ativação de células T CD4⁺ em repouso migrantes para o local da infecção,^{6,7} onde esses linfócitos tornam-se mais suscetíveis à infecção viral ou à morte por exaustão (*agotamiento*) clonal (deleção por ativação crônica).³ Esses eventos podem estar relacionados à elevação transitória da viremia plasmática e à queda imune funcional, ambas observadas após eventos naturais que ativam o sistema de defesa do paciente infectado, tais como, infecções recorrentes ou imunizações com várias vacinas.^{4,8,9}

Em contrapartida, a gestação é uma condição fisiológica com mudanças imuno-endócrinas implicadas na aceitação do feto, através da regulação negativa de eventos inflamatórios maternos.¹⁰⁻¹² Fortes evidências apontam para uma rede de citocinas antiinflamatórias produzidas por clones de células T maternas como sendo central na imunomodulação.¹⁰⁻¹⁵

Durante a gestação, o sistema imune materno é desafiado com moléculas de HLA paternas que atingem (*alcanzan*) o seu sangue periférico.¹⁶⁻¹⁸ A sensibilização materna contra tais antígenos é orientada pelos linfócitos Th1 que secretam grandes quantidades de interleucina-2 (IL-2) e interferon- γ (IFN- γ). Estes linfócitos, por sua vez, auxiliam na ativação das células T CD8⁺ dirigidos contra células fetais expressando moléculas de HLA paternas. Estas células T CD8⁺ sensibilizadas, conhecidas como linfócitos T citotóxicos, além de danificarem (*dañar*) diretamente os anexos fetais, amplificam a resposta local por perpetuar a secreção de citocinas inflamatórias, tais como o fator alpha de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β) e IFN- γ . Estas citocinas aumentam o poder microbicida dos macrófagos e das células NK uterinas,¹⁶⁻¹⁸ e quando produzidas em excesso, estão envolvidas em infartos placentários e descolamento prematuro da placenta, ambos determinantes de sofrimento fetal e elevado risco de óbito perinatal.^{11,19} Entretanto, para evitar a produção exacerbada de citocinas embriotóxicas, a mãe deve sofrer,

por um tempo determinado, mudanças fisiológicas necessárias para dar suporte à gestação. Neste sentido, o cortisol, o estrogênio e principalmente a progesterona são responsáveis pela geração de uma rede de citocinas antiinflamatórias, tais como, a interleucina-10 (IL-10) e o fator β de crescimento transformante (TGF- β), que dará suporte ao desenvolvimento fetal na cavidade uterina.^{11,13-15,20,21}

A progesterona e o estrogênio, além de atuarem no trofoblasto, fazendo-o secretar IL-10 e TGF- β ,^{11,13,19,20,22} estão também envolvidos na tolerância a antígenos fetais, por induzirem linfócitos T decíduais e periféricos maternos a se diferenciarem em células T reguladoras do tipo 1 e 3,²²⁻²⁴ as quais secretam grandes quantidades de IL-10 e TGF- β , respectivamente. A presença dessas citocinas antagoniza as ações deletéreas (*deletéreas*) das células Th1 e T CD8⁺ ativadas por bloquear a produção de TNF- α e IFN- γ .^{11,13,19,20,21,25}

A partir dos dados supracitados, podemos concluir que a imunopatogênese da infecção pelo HIV-1 e a gestação constituem eventos situados em pólos opostos na resposta imune. Ressalta-se, adicionalmente, que em gestantes infectadas pelo HIV-1 o impacto dos eventos imunes sobre a dinâmica da replicação viral, aliado ao risco de transmissão vertical, são fatores que têm sido pouco explorados.

Nesse sentido, resultados preliminares obtidos pelo nosso grupo revelaram que a produção de IL-10 em gestantes infectadas é superior em pacientes com carga viral controlada.²⁶ Ademais, a neutralização funcional da IL-10 em cultura de linfócitos T ativados elevou, significativamente, a replicação viral *in vitro* neste grupo de gestantes.²⁶

Nesse contexto, nosso próximo objetivo foi investigar os eventos moleculares relacionados à ação anti-HIV da IL-10 e o impacto do tratamento anti-retroviral sobre essa imunomodulação em um número maior de gestantes.

Metodologia

Pacientes

Foi realizado um estudo transversal com gestantes infectadas pelo HIV-1 (n = 40; 18 a 37 anos de idade)

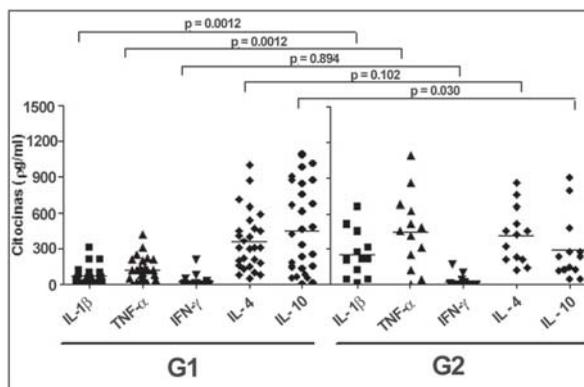


Figura 1. Dosagem de citocinas periféricas em grupos de gestantes infectadas pelo HIV-1. Amostras de sangue periférico foram colhidas de gestantes infectadas pelo HIV-1 com carga viral plasmática indetectável (G1, n = 27) ou detectável (G2, n = 13) 48 a 24 horas antes do parto cesáreo eletivo. Os plasmas foram obtidos e submetidos à detecção de citocinas inflamatórias (IL-1 β , TNF- α e IFN- γ) e antiinflamatórias (IL-4 e IL-10) pelo método ELISA. As concentrações foram obtidas por comparação com curvas-padrão construídas a partir das respectivas citocinas recombinantes, variando de 10 a 100 pg/ml. Os valores são representados como média dos grupos e a significância determinada pelo teste t de Student, sendo considerado significativo quando o valor p < 0.05.

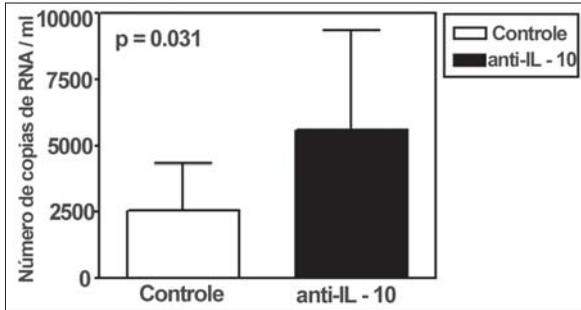


Figura 2. Impacto do bloqueio da IL-10 na replicação do HIV-1 em culturas de células mononucleares do sangue periférico de gestantes infectadas pelo HIV-1.

Aproximadamente 1.5×10^6 /ml de células mononucleares do sangue periférico obtidas de gestantes infectadas pelo HIV-1 com carga viral indetectável (< 80 cópias de RNA/ml, $n = 27$) foram mantidas em cultura de linfócitos T ativadas por 7 dias com anti-CD3 (1 μ g/ml) mais IL-2 (20 U/ml). Em alguns poços foram adicionados 22 μ g/ml de anticorpo monoclonal anti-IL-10 no início da cultura, ou do isotipo controle (IgG2a). Para avaliar a replicação viral, os sobrenadantes foram recolhidos e levados para quantificação do número de cópias de RNA do HIV-1/ml através da técnica de RT-PCR. Os valores são representados como média \pm desvio-padrão e a significância determinada pelo teste t de Student, sendo considerado significativo quando o valor $p < 0.05$.

acompanhadas no serviço de Obstetrícia do Hospital Universitário Graffrée Guinle (HUGG/UNIRIO) submetidas (33/40) ou não (7/40) ao tratamento anti-retroviral. Visando avaliar o impacto da produção de citocinas maternas sobre a replicação viral, as gestantes foram divididas em dois grupos: as pacientes que controlam (grupo G1) ou não (grupo G2) a carga viral plasmática (CVP). As gestantes que apresentassem co-morbidades, como outras doenças sexualmente transmissíveis, foram excluídas. Todos os experimentos, aprovados pelo Comitê de Ética do HUGG, foram realizados de acordo com os padrões éticos de experimentação em seres humanos da Declaração de Helsinque. Todas as amostras de sangue periférico das mães e do cordão umbilical de seus filhos foram colhidas (recolectadas) após cada gestante ter lido e assinado o consentimento livre e esclarecido.

Amostras clínicas e obtenção de células mononucleares do sangue periférico

Para o nosso estudo, 20 ml de sangue periférico materno foram colhidos 24 a 48 horas antes do parto Cesário, e as células mononucleares do sangue periférico (PBMC) foram obtidas como descrito em Baseler e colaboradores.²⁷ Neste procedimento, o sangue total diluído (1:2) em solução salina foi colocado em tubos estéreis contendo solução de Ficoll-Hypaque ($d = 1.007$ g/l) (Pharmingen) e submetidos a uma centrifugação a 2 500 rpm/25°C. Após 25 minutos, os tubos foram removidos e as PBMC recuperadas com uso de pipetas Pasteur estéreis, na interface entre a salina e a solução de Ficoll. As PBMC purificadas foram lavadas 3 vezes com meio RPMI 1640, contadas em solução de azul de trypan a 4% (v/v), e a concentração de células viáveis foi ajustada para $1,5 \times 10^6$ /ml, utilizando meio RPMI completo contendo 50 U/ml de penicilina, 50 μ g/ml de estreptomicina, 2 mM de L-glutamina e 10 mM de tampão HEPES. Para enriquecê-lo, adicionamos soro fetal bovino previamente inativado pelo calor (56°C/45 minutos) a 10% (v/v).

Aproximadamente 1.5×10^6 /ml de PBMC obtidas dos grupos G1 ($n = 27$) e G2 ($n = 13$) foram ativadas com anticorpo anti-CD3 (1 μ g/ml) mais interleucina-2 recombinante humana (IL-2) (Sigma, Co), a 20 U/ml, e incubadas por 3 ou 7 dias para dosagem de IL-10 ou da replicação viral, respectivamente. As células foram mantidas em placas de 96 poços (200 μ l) de fundo redondo, deixadas

em atmosfera úmida a 37°C, e acompanhadas diariamente ao microscópio invertido.

Medida da carga viral plasmática e da replicação viral cultura de células

Para avaliar a carga viral plasmática (CVP), 1 ml do plasma das amostras obtidas foi submetido a amplificação de seqüência de ácido nucléico (NASBA, Oganon, Holland), com limite de detecção de 80 cópias de RNA do HIV-1/ml. Em alguns experimentos, a quantificação da replicação viral em culturas de PBMC de gestantes dos grupos G1 e G2 ativadas com anti-CD3 (1 μ g/ml) mais IL-2 (20 U/ml) foi avaliada na presença de anticorpos anti-IL-10 ou do isotipo controle IgG2a a 22 μ g/ml (Becton-Dickinson, CA, USA). Para avaliar a replicação, 100 μ l do sobrenadante destas culturas foram recolhidos após 7 dias após, e levados para quantificação da carga viral, = como descrito acima.

Dosagem de citocinas

Para quantificar as citocinas definidoras de diferentes fenótipos Th (TNF- α , IFN- γ , IL-10 e IL-4), amostras dos plasmas e dos sobrenadantes das culturas de PBMC ativadas obtidas de gestantes dos grupos G1 e G2 foram submetidas à contagem de citocinas através de Kits de ELISA OptEIA (BD, Pharmingen, San Diego), de acordo com o protocolo do fabricante. Resumidamente, cada ELISA foi realizado usando pares de anticorpos anti-IL-1 β , anti-IL-10, anti-IL-4, anti-TNF e anti-IFN- γ , e a reação foi revelada com estreptoavidina-peroxidase, usando 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) como substrato. Para construção das curvas padrão (*estandar*) foram utilizadas citocinas humanas recombinantes (IL-1 β , IL-10, IL-4, TNF- α e IFN- γ) com doses variando de 10-500 pg/ml.

Análise estatística

Para análise estatística da significância das diferenças entre as médias e os desvios-padrão dos valores obtidos entre os grupos G1 e G2 de gestantes infectadas, utilizamos o teste t pareado de Student. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando $p < 0.05$.

Resultados

Para o nosso estudo sobre o impacto de citocinas maternas na replicação viral, foram analisadas 40 amostras

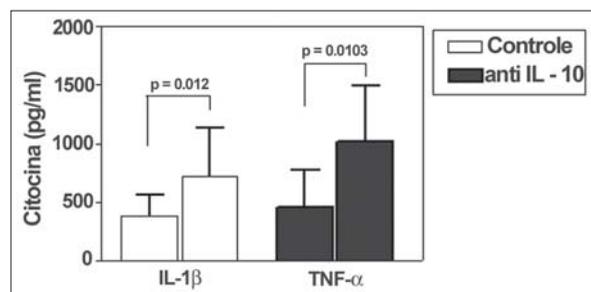


Figura 3. Impacto do bloqueio da IL-10 na produção de citocinas inflamatórias em culturas de células mononucleares de gestantes infectadas pelo HIV-1. Aproximadamente 1.5×10^6 /ml de células mononucleares do sangue periférico obtidas de gestantes infectadas pelo HIV-1 com carga viral indetectável (< 80 cópias de RNA/ml, $n = 27$) foram mantidas em cultura por 3 dias na presença conjunta de anti-CD3 (1 μ g/ml) mais IL-2 (20 U/ml). Em alguns poços foram adicionados 22 μ g/ml de anticorpo monoclonal anti-IL-10 no início da cultura, ou do isotipo controle (IgG2a). Para avaliar a produção de IL-1 β e TNF- α , os sobrenadantes foram recolhidos e submetidos à técnica do ELISA. As concentrações de IL-1 β e TNF- α foram obtidas por comparação com as curvas-padrão construídas a partir das respectivas citocinas recombinantes, variando de 10 a 100 pg/ml. Os valores são representados como média \pm desvio-padrão e a significância determinada pelo teste t de Student, sendo considerado significativo quando o valor $p < 0.05$.

de sangue periférico de gestantes infectadas pelo HIV-1. Como pode ser observado na Tabela 1, das 40 gestantes recrutadas, 27 pacientes tinham cargas virais plasmáticas (CVP) indetectáveis (< 80 cópias de RNA do HIV-1/ml; grupo G1) contra 13 gestantes com diferentes níveis de replicação viral (300-160 000 cópias de RNA do HIV-1/ml; grupo G2). Aproximadamente 75% das gestantes (20/27) com CVP indetectável e 40 % das gestantes do grupo G2 (4/13) estavam sendo tratadas com zidovudina (AZT) mais nevirapina (NVP), que foi introduzida entre 34 a 37 semanas de gestação. Quanto aos parâmetros imunes, apesar de não termos amostras com valores de células T CD4⁺ periféricas inferiores a 200/mm³, a Tabela 1 revela níveis significativamente maiores desses linfócitos nas amostras das gestantes do grupo G1 (CVP indetectável). Como esperado, nenhuma das gestantes do grupo G1 infectou seus filhos. No grupo G2, no entanto, 30% das crianças expostas foram infectadas (4/13), como confirmado pela técnica de PCR-DNA pró-viral em células dos neonatos (dado não demonstrado). Das 4 crianças contaminadas, 1 tinha nascido de mãe tratada e 3 de mães sem cobertura terapêutica com os anti-retrovirais (dados não demonstrado).

A primeira etapa de nossa investigação laboratorial foi submeter os plasmas das amostras colhidas à quantificação de citocinas inflamatórias (IL-1 β , TNF- α e IFN- γ) e antiinflamatórias (IL-4 e IL-10) periféricas. Como podemos observar na Figura 1, quando comparado às dosagens realizadas no plasma de mulheres grávidas com CVP indetectável (grupo G1), níveis superiores de citocinas inflamatórias foram observados na maioria das amostras obtidas das gestantes do grupo G2. O fenômeno inverso foi observado quanto à dosagem de IL-10, isto é, níveis significativamente superiores foram detectados no sangue periférico de gestantes do grupo G1.

Nosso próximo passo foi avaliar a relação entre a produção de IL-10 e a capacidade replicativa do HIV-1 *in vitro* a partir das amostras obtidas das gestantes do grupo G1. Para tanto, culturas de células T policlionalmente ativadas com anticorpos anti-CD3 mais IL-2, que são potentes ativadores policlonais de células T e aumentam a replicação viral em células TCD4⁺ infectadas pelo HIV-1,²⁶ foram tratadas com doses saturantes de anticorpo monoclonal anti-IL-10 (22 μ g/ml) e a produção de citocinas inflamatórias detectadas 3 dias após. Como podemos ob-

servar na Figura 2, a neutralização funcional da IL-10 em culturas aumentou significativamente a replicação do HIV-1 em amostras obtidas das gestantes do grupo G1.

Nosso próximo passo foi estudar o mecanismo pelo qual a IL-10 exerce um efeito anti-HIV-1. Como podemos observar na Figura 3, o bloqueio funcional da IL-10 elevou de forma significativa a produção celular de IL-1 β e TNF- α em culturas de linfócitos T policlionalmente ativados. Esses resultados sugerem, portanto, que provavelmente a IL-10 exerce sua função anti-HIV-1 através de sua função anti-inflamatória.

A terapia anti-retroviral (TARV) tem como objetivo controlar a replicação do HIV-1 e reconstituir o quanto possível a imunidade do indivíduo infectado.²⁸ Nesse contexto, nosso último passo do trabalho foi investigar o impacto da TARV na produção da IL-10 detectada em gestantes infectadas que controlam ou não a carga viral plasmática (CVP). Como podemos observar na Figura 4A, níveis superiores de IL-10 foram dosados no soro das gestantes do grupo G1 e G2 submetidas à TARV. A despeito de nossa pequena amostra, a análise estatística revelou uma diferença significativa, ou seja, no grupo G2, a maioria das pacientes submetidas à TARV (5/6) apresentou cargas virais plasmáticas < 10 000 cópias de RNA/ml, quando comparada às gestantes não tratadas (1/7).

A IL-10 é uma citocina produzida por tipos celulares diferentes durante uma resposta imune²⁵ e uma investigação sobre um provável efeito imunomodulador da TARV na produção desta citocina foi investigada pelo nosso grupo. Como demonstrado na Figura 4B, e diferente do que foi observado no soro (*suero*), nenhuma (*ninguna*) diferença significativa na secreção de IL-10 induzida pelo anti-CD3 e IL-2 em culturas de células T de gestantes do grupo G1 TARV (+) e TARV (-) foi detectada. Apesar de não controlarem eficazmente a carga viral plasmática, a produção de IL-10 *in vitro* em pacientes do grupo G2 foi superior nas culturas de células obtidas das gestantes TARV (+), quando comparada às TARV (-). Esses resultados sugerem que mesmo sem obter um controle total da carga viral plasmática, a introdução de anti-retrovirais deve favorecer diretamente ou indiretamente a produção de IL-10.

Discussão

Resultados anteriores obtidos pelo nosso grupo em um número menor de gestantes infectadas pelo HIV-1,²⁶ e agora confirmado em uma coorte maior, sugerem que a IL-10 exerce uma ação inibitória sobre a replicação do HIV-1. Estudos realizados por Watts e colaboradores²⁹ revelaram que apesar de não ser conhecido se as alterações hormonais nas quais as gestantes são condicionadas diminuem a replicação viral, um rebote da carga viral plasmática é um fenômeno relativamente comum no pós-parto. Essas observações, junto com os nossos dados, sugerem que eventos imunes maternos podem, de fato, contra-regular a capacidade replicativa do HIV-1 em gestantes contaminadas. A IL-10 é uma citocina produzida durante a gestação e tem sido implicada na indução de tolerância ao feto.^{12,13,15,18,22-24,26} Em nosso modelo, o efeito antagonista da IL-10 sobre o HIV-1 parece ser indireto, visto que a neutralização desta citocina em cultura elevou a produção de IL-1 β e TNF- α , ambas descritas como citocinas que favorecem a replicação do HIV-1.^{4,5,8,9} No contexto da infecção pelo HIV, o perfil de citocinas em gestantes infectadas pode, portanto, impor uma barreira à replicação viral.

Em nosso modelo, o tratamento com anti-retrovirais aumentou a produção de IL-10 sistêmica. Em cultura, no entanto, esse fenômeno continuou a ser observado ape-

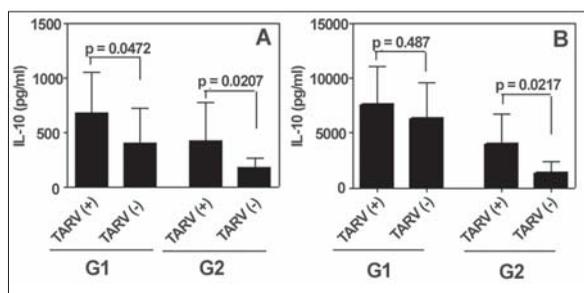


Figura 4. Impacto da terapia anti-retroviral na produção de IL-10 em grupos de gestantes infectadas pelo HIV-1. Amostras de plasma (A) e dos sobrenadantes das culturas de células mononucleares do sangue periférico (B) de gestantes infectadas pelo HIV-1 dos grupos G1 (CVP < 80 cópias de RNA do HIV-1/ml) e G2 (CVP > 80 cópias de RNA do HIV-1/ml) tratadas (TARV +) ou não (TARV -) com a combinação de zidovudina (ZDV) mais nevirapina (NVP), foram obtidas e testadas quanto à produção diferencial de IL-10 pela técnica de ELISA. Para dosar a produção da IL-10 em cultura, 1,5 x 10⁶/ml de células mononucleares foram mantidas na presença de anti-CD3 (1 μ g/ml) mais IL-2 (20 U/ml). Após 3 dias, os sobrenadantes das culturas foram recolhidos e submetidos à técnica do ELISA. As concentrações de IL-10 foram obtidas por comparação com a curva-padrão construída a partir da respectiva citocina recombinante, variando de 10 a 100 pg/ml. Os valores são representados como média \pm desvio-padrão e a significância determinada pelo teste t de Student, sendo considerado significativo quando o valor p < 0,05.

nas nas amostras obtidas das gestantes do grupo G2. Acreditamos que uma ausência de diferença na secreção *in vitro* de IL-10 em gestantes do grupo G1, tratadas ou não com TARV, pode indicar que a produção em cultura foi saturada. Entretanto, isso não explicaria as diferenças observadas na secreção desta citocina no soro dessas pacientes. Uma provável explicação seria a existência de outra fonte celular responsável pelo incremento da produção sistêmica de IL-10 após tratamento terapêutico com os anti-retrovirais. Estudo realizado por Pornprasert e colaboradores³⁰ demonstrou que o AZT diminui a expressão de RNA mensageiro para TNF- α em culturas de células da placenta. Sabe-se que as citocinas IL-10 e TNF- α se contra-regulam, e uma ação farmacológica do AZT em inibir a secreção de TNF- α na placenta poderia, indiretamente, aumentar a secreção de IL-10 pelas células trofoblásticas, evento esse já descrito como normal durante a gestação.¹¹⁻¹³ Nós ainda não sabemos se seria o AZT ou a NVP, ou ambos, os responsáveis pelo fenômeno observado sobre a produção de IL-10. Atualmente, essa pergunta está sob investigação em nosso laboratório. Se tais observações forem confirmadas em um número maior de gestantes, implicaria em incluir na lista de efeitos farmacológicos do AZT sua ação imunomoduladora em gestantes, desde que a IL-10 é um dos mediadores envolvidos na indução de células T maternas envolvidas na tolerância aos tecidos fetais.^{12,13,21}

Apesar de animadores, esses resultados são confrontados com uma recente publicação pelo grupo de Fiore e colaboradores,³¹ onde a introdução de esquemas anti-retrovirais terapêuticos de alta eficácia, apesar de reduzirem dramaticamente o risco de infecção perinatal, aumentam os riscos de nascimentos prematuros. A partir de uma avaliação imune materna, os autores sugerem que esse evento seria consequência da potente ação das dro-

gas em induzir uma reconstituição da resposta Th1 materna. Nossos achados (*hallazgos*) e esses dados são interessantes, e interpõem uma ampla discussão quanto à escolha dos esquemas anti-retrovirais a serem empregados no tratamento deste grupo de pacientes.

A terapia anti-retroviral atual baseia-se no regime de combinação de drogas a partir de três classes diferentes: os inibidores da transcriptase reversa que são análogos aos nucleosídeos (ITRN; como por exemplo, o AZT), os inibidores da transcriptase reversa que não são análogos aos nucleosídeos (ITRNN; como por exemplo, a NVP) e os inibidores de protease (IP).²⁸ O objetivo da TARV é de reduzir a carga viral plasmática e reconstituir, o quanto possível, a resposta imune celular do paciente infectado.²⁸

Pelo consenso brasileiro, mulheres grávidas infectadas pelo HIV-1 devem iniciar o tratamento a partir de 14 semanas de gestação e mantê-lo até o final da mesma. Em todas as pacientes estudadas pelo nosso grupo o esquema anti-retroviral utilizado foi a dupla AZT/NVP. Esquemas potentes que incluam drogas representantes de todas as classes farmacológicas anti-retrovirais, apesar de serem uma excelente opção para resgatar a imunidade do indivíduo, no contexto da infecção pelo HIV-1 em gestantes, no entanto, essa escolha terapêutica pode elevar a produção de citocinas inflamatórias, o que favoreceria a quebra de tolerância dos linfócitos T maternos dirigidos contra antígenos fetais de origem paterna.

Apesar de preliminares, nossos resultados, assim como outros obtidos por outros grupos, sugerem que novos estudos com números maiores de gestantes sejam conduzidos para que a coletânea (*recopilación*) dos resultados possa ajudar a equipe médica a prescrever de forma mais racional as melhores opções de tratamento terapêutico da infecção pelo HIV-1 levando em consideração a saúde da mãe e de seu filho.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et col. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science* 220(4599):868-871, 1983.
2. Ministério da Saúde, Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendação para a profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes. 2004. Disponível em: www.aids.gov.br/final/biblioteca/gestante-2004/consenso.doc.
3. Lieberman J, Premrata S, Manjunath N, Andersson J. Dressed to kill? A review of why antiviral CD8 T lymphocytes fail to prevent progressive immunodeficiency in HIV-1 infection. *Blood* 98:1667-77, 2001.
4. Bentwich Z, Kalinkovich A, Weisman Z. Immune activation is a dominant factor in the pathogenesis of Africa AIDS. *Immunol Today* 16:187-91, 1995.
5. Jassoy C, Harrer T, Rosenthal T, et col. Human immunodeficiency virus type 1 specific cytotoxic T lymphocytes release gamma interferon, tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), and TNF-beta when they encounter their target antigens. *J Virol* 67:2844-52, 1993.
6. Cohen OJ, Kinter A, Fauci AS. Host factors in the pathogenesis of HIV disease. *Immunol Rev* 159:31-48, 1997.
7. Swingler S, Mann A, Jacque J, et col. HIV-1 Neg-

- mediates lymphocyte chemotaxis and activation by infected macrophages. *Natl Med* 5:997-1003, 1999.
8. Staprans S, Hamilton BL, Follansbee SE, et col. Activation of virus replication after vaccination of HIV-1 infected individuals. *J Exp Med* 182:1727-37, 1995.
9. Goletti D, Weissman D, Jackson RN, et col. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 157:1271-78, 1996.
10. Hatthachote P, Gillespie JI. Complex interactions between sex steroids and cytokines in the human pregnant myometrium: evidence for an autocrine signaling system at term. *Endocrinology* 140:2533-40, 1999.
11. Daya S, Rosenthal KL, Clark DA. Immunosuppressive factor (s) produced by decidua-associated suppressor cells: a proposed mechanism for fetal allograft survival. *Am J Obstet Gynecol* 156:344-50, 1987.
12. Lim KJ, Odukoya OA, Aijan RA, et col. The role of T-helper cytokines in human reproduction. *Fertil Steril* 73:136-42, 2000.
13. Roth I, Corry DB, Locksley RM, Abrams JS, Litton MJ, Fisher SJ. Human placental cytotrophoblasts produce the immunosuppressive cytokine interleukin 10. *J Exp Med* 184:539-48, 1996.
14. Miller L, Hunt JS. Regulation of TNF- production in activated mouse macrophages by progesterone. *J Immunol* 160:5098-104, 1998.
15. Blanco-Quiros A, Arranz E, Solis G, Villar A, Ra-

- mos A, Coto D. Cord blood interleukin-10 levels are increased in preterm newborns. *Eur J Pediatr* 159:420-23, 2000.
16. Hill JA, Choi BC. Immunodystrophism: Evidence for a novel alloimmune hypothesis for recurrent pregnancy loss involving Th1-type immunity to trophoblasts. *Semin Reprod Med* 18:401-405, 2000.
17. Zenclussen AC, Gerlof K, Zenclussen, Sollwedel A, Bertoja AZ, Ritter T, et al. Abnormal T-cell reactivity against paternal antigens in spontaneous abortion: adoptive transfer of pregnancy-induced CD4+CD25+T regulatory cells prevents fetal rejection in a murine abortion model. *Am J Pathol* 166(3):811-22, 2005.
18. Marzi M, Vigano A, Trabattoni D, et col. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human placenta. *Clin Exp Immunol* 106:127-33, 1996.
19. Dent LA. For better or worse: common determinants influencing health and disease in parasitic infections, asthma and reproductive biology. *J Reprod Immunol* 57:255-72, 2002.
20. Piccini MP, Giudizi MG, Biagiotti R, et col. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cells clones. *J Immunol* 155:128-33, 1995.

Características del embarazo en pacientes que realizan diálisis

Pregnancy characteristics in dialysis patients

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«En la última década parece haber disminuido la pérdida de embarazos en pacientes sometidas a diálisis, pero aún sigue siendo alta, cercana al 50%. El seguimiento obstétrico debe ser intensivo y por grupos especializados en el embarazo de alto riesgo.»



Entrevista exclusiva a

Augusto César Vallejos

Médico Nefrólogo

Unidad de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Cosme Argerich, Buenos Aires

El nefrólogo se encuentra, ciertamente con poca frecuencia, ante la eventualidad de embarazo en una paciente en diálisis. Este suele ser de difícil diagnóstico, dada la alta tasa de pacientes jóvenes con trastornos del ritmo menstrual, y de manejo clínico complejo, con cambios en los esquemas dialíticos, nutricionales y farmacológicos. En la última década parece haber disminuido la pérdida de embarazos en la diálisis, pero aún sigue siendo alta, cercana al 50%. El seguimiento obstétrico debe ser intensivo y por grupos especializados en el embarazo de alto riesgo. Dado que el 10% de los recién nacidos vivos presentan anomalías congénitas, casi el 100% son prematuros y muchos de ellos pesan menos de 1 500 g, el apoyo neonatológico debe ser alta complejidad.

A la luz de nuevos conocimientos sobre la fisiopatología y la etiología del síndrome de aborto recurrente, acerca del tratamiento efectivo de la hipertensión arterial, de la anemia y de los déficit nutricionales de los pacientes en diálisis, así como un mejor seguimiento obstétrico y neonatológico, se abre un abordaje multidisciplinario de estas pacientes que podrá ayudarnos a mejorar los resultados de las embarazadas en diálisis.

SIIC: ¿Por qué considera que la frecuencia de concepción es mayor en pacientes en hemodiálisis?

ACV: Como describo en el artículo Embarazo en diálisis (Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante, 2005), en la población norteamericana hay una frecuencia de concepción dos a tres veces mayor en hemodiálisis (HD) que en diálisis peritoneal (DP). Aunque no hay ningún estudio que determine las causas de este hallazgo, hay una hipótesis sobre las soluciones hipertónicas en el peritoneo y su acción directa en el mecanismo de la concepción. Otros mecanismos (peritonitis en el embarazo, razones estéticas, etc.) parecen menos probables.

SIIC: ¿Cuánto tiempo debe esperar una paciente con trasplante renal para buscar un embarazo?

ACV: El embarazo en una paciente que recibió un trasplante renal debe ser una elección, debe programarse adecuadamente. La paciente ideal para concebir es la que tiene por lo menos 1 año de trasplante estable, o sea sin haber tenido episodios de rechazo agudo recientes, con niveles de creatinemia < 2 mg/dl, presión arterial < 140/90 mm Hg, proteinuria < 500 mg/día, ecografía del injerto normal y dosis estables y disminuidas de corticoides, anticalcineúricos y, en caso de estar utilizando micofenolato, suspenderlo o cambiarlo por azatioprina. Otros autores consideran que deben transcurrir por lo menos 2 años de función renal estable.

SIIC: ¿Por qué la determinación de gonadotropina coriónica en orina es negativa en embarazadas en diálisis?

ACV: La gonadotropina coriónica humana (GCh) es una hormona que se elimina por el riñón, por lo tanto los niveles de GCh en orina tienen una relación directamente proporcional al filtrado glomerular. Usualmente, las pacientes que están en diálisis tienen un filtrado glomerular menor de 10 ml/min/1.73 m² y, por consiguiente, la determinación urinaria de GCh puede ser negativa. El diagnóstico debe realizarse con el dosaje plasmático.

SIIC: En la terapia de la hipertensión arterial en el embarazo, ¿qué dosis de alfa metildopa se usa habitualmente?

ACV: La acción máxima de la alfa metildopa en la población general se da entre 4 y 8 horas y los efectos pueden llegar a 24 horas posadministración. La eliminación de los metabolitos se realiza por vía renal, y así las pacientes renales triplican la vida media de esta droga, es decir mayor sensibilidad a la droga. Los pacientes en diálisis reciben 250 a 500 mg/d –habitualmente por la noche, para evitar los efectos de la sedación– y hasta 1.5 g divididos en dos dosis diarias se pueden utilizar sin mayores complicaciones.

SIIC: ¿Cuál es el criterio para el régimen de diálisis en una paciente embarazada?

ACV: Si hablamos de hemodiálisis, sobre la base de los trabajos de Hou y col. lo prudente es hacer un régimen intensivo de por lo menos 20 horas semanales, pues aumenta el tiempo de gestación, mejora el peso al nacer y lleva por consiguiente a una mejor supervivencia del recién nacido.

Los informes de embarazos en pacientes con diálisis peritoneal son escasos. Se han obtenido buenos resultados con regímenes de 8 a 12 litros por día. Hay que tener en cuenta que puede ser técnicamente difícil sostener esta modalidad al final del embarazo.

SIIC: En el puerperio, con la disminución fisiológica de lípidos, ¿se continúa el régimen de diálisis realizado durante el embarazo?

ACV: En principio, el régimen intensivo de hemodiálisis está basado en la supervivencia del recién nacido, ya que entre las madres en la actualidad la mortalidad es baja. Por consiguiente, en el puerperio se debe administrar el régimen dialítico pregestacional.

En el caso particular de la paciente con diálisis peritoneal que tuvo que ser sometida a cesárea, deberá cambiar de

modalidad hasta que pueda volver a dializar por peritoneo.

SIIC: Desde el punto de vista nefrológico, ¿a qué pacientes se les aconseja no quedar embarazadas?

ACV: No hay contraindicaciones absolutas, aunque siempre se debe orientar a las pacientes en edad fértil sobre los riesgos, la alta tasa de malformaciones congénitas y la intensidad del seguimiento que deberán cumplir en caso de concebir.

Asimismo, y en carácter de contraindicación relativa desde el punto de vista nefrológico, se debe tener en cuenta a las pacientes con mala adhesión al tratamiento (las que faltan a las sesiones, que no cumplen con los tiempos por sesión estipulados, que beben mucho líquido diario), o al tratamiento de la enfermedad de base (diabetes, hipertensión, etc.).

Por otro lado, las pacientes jóvenes que van a recibir un trasplante renal pueden ser orientadas sobre los beneficios de concebir una vez recibido el trasplante.

SIIC: ¿Todas las pacientes embarazadas en diálisis deben recibir anticoagulantes?

ACV: No está estudiado si la anticoagulación durante la gestación en diálisis mejora la tasa de supervivencia del recién nacido. Es cierto que las pacientes con síndrome de aborto recurrente (SAR) de la población general pueden beneficiarse con el uso de heparina de bajo peso molecular. También es cierto que los fenómenos tromboticos y las alteraciones humorales que los producen son más frecuentes en la población en diálisis. Por consiguiente sería prudente estudiar a todas las pacientes embarazadas o que tienen la intención de concebir. Las pacientes que en el período pregestacional estaban con anticoagulación oral deben pasar a heparina, y debemos recordar que si se usa

enoxaparina o nadroparina deben darse dosis menores (al 50%).

Otro párrafo aparte es la hiperhomocisteinemia. Es una causa de SAR y las pacientes en diálisis presentan esta alteración más frecuentemente que la población general (80% a 90% vs. 5%). El ácido fólico se usa frecuentemente en diálisis para reemplazar el déficit vitamínico que presentan estas pacientes. Un interesante tema a debatir sería la necesidad de adecuar la dosis de ácido fólico con el objetivo de reducir los niveles de homocisteína plasmática durante el embarazo.

SIIC: ¿Cuáles son los requerimientos para una paciente embarazada en diálisis que va a ser sometida a cesárea?

ACV: En caso de ser programada, deben ser los mismos que para cualquier cirugía en un paciente de alto riesgo. Debe llegar al acto quirúrgico en las mejores condiciones metabólicas (idealmente, urea plasmática < 1 g/l, estado ácido-base y electrolitos normales) y en escasa variación de su peso seco (aunque debemos recordar que la evaluación del peso seco en el período gestacional de la paciente renal es dificultoso). No heparinizar la última sesión de diálisis prequirúrgica para evitar las complicaciones hemorrágicas. Durante la cirugía, no usar drogas de eliminación renal y un monitoreo estricto de la volemia. En el posoperatorio se tiene una conducta dialítica expectante, por dos complicaciones posibles: la hipervolemia y la hiperpotasemia.

Si la cirugía es de urgencia, se aconseja, si el tiempo lo permite, una sesión de por lo menos 2 horas para normalizar los valores de potasio plasmático y acercarse al peso seco. En caso de emergencia, el procedimiento dialítico será intraoperatorio o posquirúrgico, según la clínica y la evolución perioperatoria (tiempo quirúrgico, complicaciones, etc.).

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 31 de mayo de 2008, en las páginas de 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.



Mortalidade neonatal associada à asfixia perinatal



Ruth Guinsburg, Columnista Experta de SIIC
Institución: Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

A mortalidade neonatal precoce, para a qual a contribuição dos processos asfíxicos (*de asfixia*) ocorridos no período periparto gira ao redor de 20%-25%, é um marcador do desenvolvimento humano, nas diversas regiões do mundo. Para diminuir as taxas de mortalidade neonatal precoce, esforços efetivos devem ser feitos no sentido de diminuir as desigualdades sociais, favorecendo o acesso universal da gestante a serviços qualificados de saúde, que incluem além da (*ademais de la*) assistência adequada à mulher durante o período pré-natal, trabalho de parto e parto, o cuidado ao recém-nascido por profissionais treinados a manter e, se necessário, melhorar as suas condições vitais.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/158/296.htm
Extensión aproximada: 8 páginas



La interleuquina 6 es una citocina involucrada en la inmunopatogénesis de la queratoconjuntivitis adenoviral



María Carmen Jiménez Martínez, Columnista Experta de SIIC
Institución: Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana", México D.F., México

Los receptores tipo *toII* (RTT) desempeñan un papel importante en la respuesta inmune innata en las infecciones oculares, particularmente las producidas por adenovirus (Ad). Los objetivos de este estudio fueron determinar si la infección adenoviral induce citocinas proinflamatorias en células epiteliales corneales (CEC) humanas y evaluar la contribución de los RTT al microambiente proinflamatorio por las células epiteliales limbales (CEL) humanas. **Métodos:** Las CEC fueron aisladas de córneas humanas sanas y cultivadas en medio epitelial hormonal suplementado hasta su confluencia. Las CEL fueron obtenidas a partir de rodetes limbales humanos y cultivadas en medio KFSM hasta su confluencia. Posteriormente, las CEC fueron infectadas con Ad5 y cultivadas en diferentes tiempos (24 h, 48 h, 72 h). Las CEL fueron estimuladas con agonistas de RTT por 24 h. Los sobrenadantes de cultivo fueron recuperados y analizados por ELISA para determinar las concentraciones de interleuquina (IL) 1b, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) e interferón alfa (IFN- α). **Resultados:** La infección de CEC por Ad5 indujo la producción de IL-6 desde las 24 h. No se detectó IL-1b, FNT- α o IFN- α en los sobrenadantes de cultivo de las células infectadas en ningún tiempo de cultivo. La estimulación por agonistas de RTT en CEL indujo la producción de IL-6 a través de RTT8 > RTT4 = RTT2. **Conclusiones:** La infección por Ad5 indujo la producción de IL-6 por CEC. El RTT8 podría estar implicado con la producción de esta citocina en CEL.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/158/297.htm
Extensión aproximada: 6 páginas



Comparación de los trastornos de la voz con el Voice Handicap Inventory Index



Mieke B. J. Moerman, Columnista Experta de SIIC
Institución: University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Países Bajos

El *Voice Handicap Inventory/*Index (VHI) es un instrumento difundido para medir la calidad de vida relacionada con los trastornos de la voz. Sin embargo, la literatura muestra que el VHI no es apropiado para comparar distintas enfermedades. Nosotros intentamos entender el punto de vista personal del paciente que respondía agregando a cada ítem del VHI una medida de su importancia. Por ende, proponemos un factor de ponderación/corrección que parece facilitar la comparación de las enfermedades. Dado que el apoyo financiero gubernamental o de los terceros pagadores a menudo se basa en tablas y figuras, puede ser de interés disponer de una herramienta que compare la gravedad de estos trastornos, es decir, las diferentes categorías de las enfermedades de la voz.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/158/298.htm
Extensión aproximada: 5 páginas



Localización del ganglio centinela "natural" en el carcinoma de laringe e hipofaringe



Leonardo Resta, Columnista Experto de SIIC
Institución: University of Bari, Bari, Italia

La técnica del ganglio linfático centinela localiza el ganglio que drena primariamente el territorio neoplásico anatómico. Más tarde, este procedimiento ha sido aplicado a pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. Nuestra experiencia de veinte años con las disecciones cervicales funcionales en el cáncer de laringe e hipofaringe nos permite asegurar que existe un ganglio linfático centinela natural en estos órganos. En nuestro estudio, examinamos una serie de 170 pacientes con disecciones funcionales del cuello con metástasis mediante el uso de un procedimiento quirúrgico de acuerdo con la anatomía topográfica clásica. En los casos con metástasis ganglionares únicas, resultaban afectados en alto porcentaje los ganglios de Küttner, supraomohioideo y prelaríngeo (46%, 38% y 6%, respectivamente), lo que representa una prueba *in vivo* de ganglio linfático centinela. En los casos con más de tres metástasis ganglionares, los ganglios de Küttner y supraomohioideo siempre estaban afectados primariamente. En cambio, en las metástasis detectadas en otros ganglios, podría suponerse la aparición de un drenaje linfático inconstante del pedículo laringeo superior o un cambio patológico del flujo linfático. Por lo tanto, el examen histopatológico intraoperatorio simple de estos ganglios permitiría a los cirujanos controlar la difusión locorregional de la neoplasia y reducir la disección cervical total. Esta acción no es predecible cuando se emplea la división de los ganglios cervicales por niveles que se utiliza actualmente.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/158/299.htm
Extensión aproximada: 7 páginas

Establecen pautas latinoamericanas para el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente



Domingo J. Palmero, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Un panel de expertos latinoamericanos en tuberculosis farmacorresistente estableció por consenso y en un contexto regional un conjunto de lineamientos para su diagnóstico y tratamiento. Las resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* más preocupantes son la tuberculosis multirresistente y la extensamente resistente; las cepas resistentes son seleccionadas mediante el empleo de esquemas terapéuticos erróneos, fármacos de calidad inadecuada, falta de supervisión terapéutica o la combinación de estos tres factores. Su diagnóstico es posible en Latinoamérica a través de la bacteriología convencional y pruebas de sensibilidad para drogas de primera línea y en laboratorios de referencia para segunda línea. El tratamiento puede efectuarse con regímenes estándar o diseñados según pruebas de sensibilidad y se basa en drogas de segunda línea y aquellas de primera línea pasibles de ser utilizadas conformando esquemas de un mínimo de cuatro fármacos que incluyen un inyectable en la fase inicial.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/158/300.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

¿Podemos utilizar ácidos grasos omega 3 poliinsaturados en la prevención y el tratamiento de la depresión comórbida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2? Revisión de las pruebas

Frans Pouwer, Columnista Experto de SIIC
Institución: EMGO Institute, Vrije Universiteit Medical Centre, Amsterdam, Países Bajos.

Objetivos: Las pruebas sugieren firmemente que la depresión es más frecuente en los individuos con diabetes tipo 2. Sin embargo, es subdetectada y es posible mejorar la eficacia de los fármacos antidepresivos, ya que la farmacoterapia sólo conduce a la remisión de la depresión en el 50% al 60% de los individuos depresivos con diabetes. El objetivo de este artículo es revisar si es posible utilizar ácidos grasos poliinsaturados de la familia omega 3 en la prevención y el tratamiento de la depresión en la diabetes tipo 2. **Métodos:** Se utilizó la base de datos Medline y listas de referencias publicadas para identificar estudios que examinaran las asociaciones entre ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y depresión. Para examinar los efectos colaterales potenciales, como aquellos sobre el control de la glucemia, se revisaron también algunos estudios en relación con el uso de suplementos de omega 3 en la diabetes tipo 2. **Resultados:** Algunos estudios epidemiológicos y clínicos sugieren que una ingesta elevada de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 protege contra la aparición de depresión. También existen pruebas de que una alimentación con bajos contenidos de omega 3 se asocia con un riesgo aumentado de diabetes tipo 2, pero los resultados son menos concluyentes. Los resultados de ensayos controlados aleatorizados en individuos no diabéticos con depresión mayor muestran que el ácido eicosapentaenoico es un tratamiento coadyuvante eficaz de la depresión en la diabetes, mientras que el ácido

docosahexanoico no lo es. Más aun, el consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular y, por lo tanto, puede disminuir indirectamente la depresión en la diabetes tipo 2, a través de la reducción de las complicaciones cardiovasculares.

Conclusiones: El suplemento de ácidos grasos poliinsaturados omega 3, en particular de ácido eicosapentaenoico, puede ser una herramienta segura y útil para reducir la incidencia de depresión y tratarla en la diabetes tipo 2. Se justifica ahora realizar otros estudios para evaluar estas hipótesis en pacientes con diabetes tipo 2.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/158/301.htm
Extensión aproximada: 7 páginas



Terapia de biorretroalimentación en la disfunción anorrectal

Giuseppe Chiarioni, Columnista Experto de SIIC
Institución: Gastrointestinal Rehabilitation Division, Valeggio sul Mincio Hospital, Azienda Ospedaliera and University of Verona, Valeggio sul Mincio, Italia

La constipación es un síntoma frecuente. La mayoría de los pacientes responden a medidas conservadoras. Entre los pacientes que no responden el subtipo más frecuente es la disfunción anorrectal, que se refiere a la evacuación incompleta de la materia fecal del recto debido a la contracción paradójica o a la falta de relajación de los músculos del piso pelviano durante el esfuerzo, la denominada defecación disinérgica. Se la considera un trastorno del comportamiento, dado que no se ha observado ninguna enfermedad orgánica relacionada. Se ha recomendado el tratamiento de biorretroalimentación que involucra el uso de una maquinaria dedicada a enseñar a los pacientes cómo relajar los músculos del piso pelviano y mejorar los empujes cuando se intenta defecar. Algunos ensayos no controlados habían sugerido que la biorretroalimentación era beneficiosa en la defecación disinérgica tanto en niños como en adultos. Se han publicado recientemente tres ensayos controlados aleatorizados en adultos que proporcionan resultados concordantes. Se ha demostrado que es un tratamiento eficaz y específico en la defecación disinérgica y que el reentrenamiento es mucho más eficaz que el macrogol, el diazepam (relajante del músculo esquelético) y los procedimientos de relajación simulados en la constipación secundaria a defecación disinérgica. Hemos obtenido pruebas inequívocas de que la terapia de biorretroalimentación es el tratamiento de elección en la defecación disinérgica de los adultos constipados.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/158/302.htm
Extensión aproximada: 10 páginas

Aptitud aeróbica en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1: ¿Factores nocivos biológicos o conductuales?

Elsa Heyman, Columnista Experta de SIIC
Institución: Department of Human Physiology & Sports medicine, Vrije Universiteit Brussel, Bélgica

La aptitud aeróbica se considera beneficiosa para la salud global y la calidad de vida de toda persona. Es muy importante cuantificar la aptitud aeróbica en los individuos jóvenes que sufren una enfermedad crónica, como la diabetes mellitus tipo 1 (DBT1). La investigación sobre la aptitud aeróbica en sujetos jóvenes con DBT1 ha producido resultados

contradictorios, posiblemente por la inclusión de paneles de edad y estadios de maduración demasiado grandes así como por el uso de distintos índices de aptitud aeróbica. En un estudio preliminar que incluyó varones prepúberes con DBT1 y controles sanos apareados por estadio de maduración, apreciamos una aptitud aeróbica normal en los pacientes, que realizaban apropiadamente ejercicios regulares y tenían un control regular de la glucemia. En este artículo presentamos las ventajas potenciales del PWC₁₇₀ para evaluar la aptitud aeróbica. Entonces, con el uso de este índice observamos una aptitud aeróbica normal en varones prepúberes con DBT1, mientras que estaba deteriorada en las niñas prepúberes con DBT1. Esta brecha en la aptitud aeróbica entre las niñas con DBT1 y las niñas sanas se hace incluso más pronunciada con la maduración puberal. Finalmente, explicamos el papel de factores como el control glucémico prolongado, el aumento de la masa grasa y la inactividad física, que podrían estar involucrados en la disminución de la aptitud aeróbica con la pubertad en niñas con DBT1.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/158/303.htm
Extensión aproximada: 9 páginas



THE AGA KHAN UNIVERSITY

Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* con la prueba rápida de la ureasa y la histología

Javed Yakoob, Columnista Experto de SIIC
Institución: Department of Medicine, Aga Khan University Hospital, Karachi, Pakistán

La infección por *Helicobacter pylori* se presenta en todo el mundo. En los países en vías de desarrollo las modalidades frecuentes utilizadas para el diagnóstico siguen siendo la prueba rápida de la ureasa (PRU) y la histología. La autoprescripción es frecuente ya que las medicaciones son de venta libre en las farmacias. Con el uso de los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueantes de los receptores de la histamina 2, el rendimiento diagnóstico tanto de la PRU como de la histología está reducido para el antro y el cuerpo gástrico. No es posible recomendar el uso exclusivo de la prueba rápida de la ureasa en el diagnóstico de *H. pylori* en pacientes que han utilizado previamente inhibidores de la

bomba de protones. En estos pacientes, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *H. pylori* es más sensible que la PRU y la histología.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/158/304.htm
Extensión aproximada: 9 páginas

UNIVERSITY of CALIFORNIA

Hormonoterapia de reposición y riesgo de enfermedades neurodegenerativas

Andrew Levine, Columnista Experto de SIIC
Institución: Department of Neurology, National Neurological AIDS Bank, David Geffen School of Medicine at the University of California, Los Angeles (UCLA), Los Angeles, EE.UU.

En los últimos años ha surgido una controversia importante acerca de los efectos de la terapia de reposición de estrógenos y, en términos más generales, la hormonoterapia de reposición en la enfermedad de Alzheimer (EA) y otros trastornos neurodegenerativos. Esta revisión presenta algunos de los hallazgos y adelantos más recientes en los estudios de ciencias básicas, ensayos clínicos aleatorizados e investigación epidemiológica en relación con los efectos neuroprotectores potenciales de la hormonoterapia de reposición en la EA, la demencia asociada al VIH y la enfermedad de Parkinson (EP). Aumenta el respaldo al criterio de que la hormonoterapia de reposición posee la capacidad de reducir el riesgo de EA y mejorar el funcionamiento cognitivo de las mujeres posmenopáusicas, sobre todo cuando se la considera junto a las limitaciones del *Women's Health Initiative Memory Study* de 2000. También se está prestando mucha atención a los efectos sintomáticos y neuroprotectores de la hormonoterapia en el tratamiento de la EP, así como su papel como nueva estrategia en la prevención y el tratamiento de la demencia asociada al VIH. La investigación existente tiene límites importantes, pero también hay razones persuasivas para volver a examinar de qué modo algunas formas de hormonoterapia de reposición pueden ayudar a preservar las capacidades cognitivas en mujeres posmenopáusicas y prevenir enfermedades neurodegenerativas.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/158/305.htm
Extensión aproximada: 12 páginas

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

La producción científica de origen iberoamericano publicada en revistas de lengua inglesa alcanza una limitada distribución entre los profesionales de América latina, España y Portugal. Por esta causa, la sección Crónicas de autores ofrece un puente de comunicación entre autores y lectores del mismo origen.

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.

El papel de la grelina en la homeostasis energética de las personas mayores

Mateu Serra Prat

Maresme Health Consortium, Barcelona, España



Serra Prat describe su artículo editado en *Journal of Endocrinological Investigation* 30(6):484-490, Jun 2007.

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, Chemical Abstracts y SIIC Data Bases.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselehtml.htm

Barcelona, España (especial para SIIC)

La grelina es una hormona peptídica que se secreta principalmente en las células neuroendocrinas del estómago y que es activa a nivel del sistema nervioso central, donde destaca su actividad secretagoga de la GH.^{1,2} Además, esta hormona parece desempeñar un papel importante en la regulación del equilibrio energético del organismo al actuar como un potente orexígeno, estimulando el apetito y la ingesta.^{3,4}

En personas sanas, la secreción de grelina sigue un ritmo circadiano con un incremento antes de las comidas y un descenso después de éstas.^{5,6} Numerosos estudios observaron niveles bajos de esta hormona en personas obesas, así como niveles elevados en situaciones de balance energético negativo como la anorexia.⁷⁻¹⁰ En ambas situaciones, los niveles de grelina se normalizan cuando el individuo recupera su peso normal. Por otro lado, sabemos que el envejecimiento se asocia a una disminución del apetito y de la ingesta que puede comportar pérdida de peso, sarcopenia y un estado nutricional deficiente.¹¹

Numerosos estudios observaron que la desnutrición se asocia con mayor morbimortalidad.¹² Las causas de la anorexia de la gente mayor son múltiples y no bien conocidas. Entre las causas hormonales se ha descrito un aumento de la actividad de la colecistoquinina (CCK),^{13,14} la leptina y varias citoquinas y una disminución de la actividad de testosterona y grelina.¹⁵

La grelina parece formar parte del conjunto de señales periféricas que permiten la regulación central del equilibrio energético. El efecto de la edad sobre los niveles de grelina no está nada claro. El objetivo del presente trabajo es conocer si los niveles plasmáticos de grelina disminuyen con la edad en la población general de sexo masculino, no internada, de 70 años o más. Asimismo, se pretende evaluar la relación de los niveles plasmáticos de grelina con el peso, el IMC, algunos indicadores del estado nutricional, la capacidad funcional y con distintas hormonas de los ejes somatotropo, gonadotropo y corticotropo.

El Estudio de Envejecimiento de Mataró es un estudio observacional de base poblacional que se diseñó para identificar factores de riesgo de fragilidad en las personas mayores. A partir del padrón municipal de la ciudad de Mataró y el pueblo de Argentona (Barcelona, España) se seleccionó una muestra aleatoria de sujetos de 70 años o más que vivían en la comunidad. Entre mayo de 2002 y junio de 2003 se reclutó una muestra de 313 sujetos (hombres y mujeres), se obtuvo una tasa de respuesta del 55.8%. En el presente trabajo sólo se presentan los resultados correspondientes a los 152 sujetos de sexo masculino.

A todos los sujetos incluidos en el estudio se les realizó una anamnesis para conocer los antecedentes médicos, hábitos tóxicos y estilos de vida y se les practicó una exploración física que incluía la medida de la fuerza de agarre de la mano. Igualmente, a todos los participantes se les administró el índice de Barthel para valorar su capacidad funcional y la versión reducida de la *Mini Nutritional Assessment* (MNA-SF) para valorar el riesgo de desnutrición.²¹ Además del peso y la talla para calcular el índice de masa

corporal (IMC), también se midió la circunferencia de la cintura y de la cadera para estimar el índice cintura/cadera. A todos los sujetos del estudio se les tomó una muestra sanguínea en ayunas para el estudio de las siguientes determinaciones analíticas: hemograma, bioquímica básica que incluía glucosa, creatinina, albúmina, colesterol total, HDLc, LDLc y triglicéridos, y determinaciones hormonales correspondientes a los ejes somatotropo (GH, IGF-I, IGF-BP3), corticotropo (cortisol, DHEA, DHEAS) y gonadotropo (SHBG, testosterona, estrona, LH, 17-β estradiol) y determinación de los niveles de grelina y colecistoquinina (CCK).

El estudio reclutó una muestra de 152 hombres con una edad media de 77 años. La determinación de grelina se realizó en 146 sujetos, observándose valores medios de 1 143 pg/ml (DT 401). Se halló una débil pero significativa correlación negativa entre los niveles de grelina y la edad, de modo que se observó un descenso de la concentración de grelina de 11.9 pg/ml por cada año de edad. En la muestra de estudio no se observó ninguna correlación de los niveles de grelina con el IMC, ni con el índice cintura/cadera, ni con otros indicadores del estado nutricional como los niveles de albúmina o colesterol. Se observó una correlación positiva de la grelina con la estrona, la IGF-I y la DHEAS, así como la ausencia de una correlación significativa con la CCK.

Por otro lado, los niveles de grelina se correlacionaron con la fuerza de agarre de la mano pero no con la capacidad funcional medida con el índice de Barthel. La CCK no se correlacionó de forma significativa con la edad ni con los distintos indicadores del estado nutricional utilizados.

Los resultados del presente estudio sugieren un ligero declinar de los niveles de grelina con la edad en los hombres de 70 años o más. Se observa también una importante variabilidad en los niveles de grelina en ayunas en ancianos de una misma edad, lo que sugiere que los niveles de grelina están determinados por otros factores distintos de la edad y que ésta tiene un efecto limitado, por lo menos en los hombres mayores no internados, con buena capacidad funcional y buen estado nutricional. A pesar de ello, la relevancia clínica y las implicaciones sobre el estado nutricional de dicho descenso son aún desconocidas.

Por otro lado, se observó una débil pero significativa correlación positiva entre los niveles de grelina y la fuerza muscular de agarre. La fuerza muscular de las personas mayores se ha relacionado con la capacidad funcional, la función cognitiva, la calidad de vida¹⁶⁻¹⁸ e incluso con la supervivencia,¹⁹ de modo que parece reflejar el estado de salud general del individuo integrando distintos factores que determinan su grado de robustez o fragilidad.²⁰ Además, en el presente estudio, como en otros,²¹ se observó una correlación positiva entre los niveles de grelina y los de IGF-I. En modelos animales, la administración de grelina determina un incremento de la IGF-I por estímulo de la secreción de GH.²² Dado que la grelina es un secretagogo para la GH, niveles circulantes más elevados de esta hormona determinarían un estado anabólico más optimizado, favoreciendo una superior masa y función muscular.

Esta interpretación es del todo consistente con la de Akamizu y col. de los resultados de su estudio, en el que sugieren que, en las personas mayores, la grelina puede jugar un papel importante en la regulación del eje GH/IGF-I. En este mismo sentido, Nagaya y col. concluyen que la administración repetida de grelina puede mejorar la función ventricular, la capacidad muscular y la capacidad para realizar ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca.²³ Asimismo, la correlación positiva de grelina con DHEAS y estrona también refuerza el papel anabolizante que la grelina puede tener en la senectud. Por ello, cabe pensar que los niveles de grelina podrían actuar como un indicador de robustez o fragilidad, aunque son necesarios también más estudios en este sentido.

Asesoramiento prenatal mediante ecografía 2D, 3D multiplanar y RNM fetal de la fosa posterior fetal

Magdalena Sanz Cortés

Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España



Sanz Cortés describe su artículo editado en *Journal of Perinatal Medicine* 35(5):422-424, 2007. La colección en papel de *Journal of Perinatal Medicine* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 1993. Indizada en Automatic Subject Citation Alert, Current Contents/Clinical Practice, ISI/Biomed, Science Citation Index, Index Medicus, Core Journals y SIIC Data Bases.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselechn.htm

Valencia, España (especial para SIIC)

En este artículo hacemos una comparativa entre dos casos con una alteración de la fosa posterior, uno era un caso de síndrome de Dandy-Walker y en el otro se puso de manifiesto una megacisterna magna. Es importante destacar que lo novedoso de este estudio son los métodos de diagnóstico por imagen que empleamos: 1) ecografía convencional bidimensional (2D); 2) el modo multiplanar de ecografía tridimensional (3D) y 3) la resonancia nuclear magnética (RNM) fetal.

Hasta la fecha existen escasos estudios comparativos entre la ecografía 2D y la 3D multiplanar, dada la reciente aparición de esta última.

La RNM fetal es una técnica en crecimiento, sus aplicaciones son cada vez mayores conforme va ganando en seguridad y sus beneficios son incuestionables ante determinadas situaciones, especialmente para el asesoramiento de las malformaciones del sistema nervioso central (SNC) fetal. Esto se debe principalmente a que es capaz de resolver ciertas limitaciones que aparecen en la ecografía, sobre todo en el tercer trimestre, cuando la pelvis materna puede "ocultar" ciertas zonas y el plano sagital es especialmente difícil de obtener. El método empleado es conocido como "ultra-fast MRI" ya que se obtienen imágenes de alta calidad a través de tomas multiplanares adquiridas en milisegundos, gracias a lo cual los artefactos por movimientos se eliminan.

Por otra parte, la ecografía 3D hasta hace poco era más conocida por su modalidad de reconstrucción en superficie, útil para el asesoramiento en algunas malformaciones faciales, pero sobre todo aplicada para descubrir el rostro fetal por los padres. Sin embargo, recientemente se han añadido, gracias a los avances tecnológicos, nuevas modalidades de ecografía 3D capaces de aportar información útil para el diagnóstico prenatal. El modo multiplanar es capaz de obtener series de volumen y reconstruirlas *off-line* en cualquier plano, independientemente de cómo fueron adquiridas. Las imágenes que se obtienen son similares a la RNM o a las de una tomografía axial computarizada (TAC), en forma de series de imágenes según cortes consecutivos. En comparación con la ecografía 2D tradicional, esta modalidad aporta imágenes menos dependientes del operador y se la considera una técnica más eficiente. Otra modalidad reciente, el modo inverso, es capaz de transformar y hacernos ver las áreas de contenido

líquido o anecoico como sólido. El modo VOCAL (*virtual organ computer-aided analysis*) sirve para delinear y medir volúmenes en tres dimensiones y el STIC (*spatio temporal image correlation*), empleado para visualizar y diagnosticar patología cardíaca fetal según determinados puntos del espacio en tiempo real, son otros ejemplos de nuevas modalidades de ecografía 3D que suponen un avance para el diagnóstico prenatal.

En este estudio analizamos las imágenes obtenidas por las diferentes técnicas, y nos planteamos si la ecografía 3D multiplanar sería capaz de estar al mismo nivel diagnóstico que la resonancia fetal, para el asesoramiento prenatal de la patología de fosa posterior.

En los dos casos que presentamos, aparecía el hallazgo ecográfico de una cisterna magna anormalmente aumentada de tamaño. Ante esta situación, debemos pensar que el feto es portador de una patología grave como el síndrome de Dandy-Walker si además presenta tórula heterophili y un tentorio elevados, un vermis cerebeloso hipoplásico o agenésico y una dilatación cística del cuarto ventrículo sin conexión con el espacio subaracnoideo. Este síndrome ofrece un pronóstico poco esperanzador, con una tasa de retraso mental en el niño del 50% y mortalidad del 24%. Sin embargo, es importante no pasar por alto que existen otras situaciones en las que un espacio retrocerebelar aumentado (en ausencia de los otros hallazgos patológicos antes mencionados) puede ser una megacisterna magna y estar dentro de los límites de la normalidad, conllevando un pronóstico favorable. Por ello, será necesario un diagnóstico preciso y una valoración por imagen meticulosa del SNC fetal.

Nuestro primer caso fue un feto de 29 semanas en el que se detectó un aumento de la cisterna magna por ecografía 2D. La ecografía 3D multiplanar descubrió una hipoplasia del vermis cerebeloso, elevación del tentorio y dilatación quística del cuarto ventrículo, compatible con síndrome de Dandy-Walker. La RNM fetal no aportó información diagnóstica adicional alguna, siendo las imágenes obtenidas por ambas técnicas de gran similitud. En un segundo caso, a las 24 semanas la ecografía 2D detectaba un aumento del espacio retrocerebelar. La ecografía 3D multiplanar fue capaz de identificar las estructuras anatómicas confirmando que se trataba de una megacisterna magna, y al realizar una RNM los hallazgos obtenidos por ésta no aportaron ninguna información adicional, igualmente con una gran similitud de imágenes. Como conclusión de nuestra experiencia, destacamos que la ecografía 3D multiplanar es una técnica que goza de las ventajas del ultrasonido a nivel de seguridad, disponibilidad y comodidad para la paciente, con un menor costo. Además, es capaz de llegar a un nivel de precisión diagnóstica comparable con la RNM fetal en el caso de las alteraciones de la fosa posterior. Por tanto, y en base a nuestra experiencia, consideramos que estas novedosas modalidades de ecografía en 3D deben ser estudiadas comparativamente con técnicas de imagen ya existentes. En nuestro caso, estimamos que la ecografía 3D multiplanar podrá ser considerada al mismo nivel diagnóstico que la resonancia fetal como siguiente paso diagnóstico tras la ecografía 2D para el asesoramiento prenatal de la patología de la fosa posterior fetal.

Lesiones anorrectales en pacientes VIH positivos que reciben TARGA

Manuel Renato Retamozo Palacios

Universidade de Brasília, Brasília, Brasil



Retamozo Palacios describe su artículo editado en *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 40(3):286-289, May 2007. 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
www.siicsalud.com/lmr/ppselechn.htm

Brasília, Brasil (especial para SIIC)

El sida es hoy en día una pandemia, se estima que hay 42 millones de personas infectadas por el VIH. Las lesiones anorrectales son frecuentes en

estos individuos y se carece de datos acerca de su prevalencia. Se estima que 75% de la población sexualmente activa, entre los 15 y los 45 años, contraerá el virus papiloma humano (HPV) en algún momento de la vida, y que aproximadamente 5 millones y medio de personas se infectan anualmente.

Las lesiones anorrectales son frecuentes en los pacientes VIH positivos y hay poca información específica acerca de la prevalencia de estas lesiones, frecuentemente observadas en la evolución de la infección por el VIH. Aproximadamente 35% de la población VIH positiva manifestará síntomas anorrectales durante la infección retroviral. Algunos factores de riesgo fueron identificados para el desarrollo de patología anal: conducta sexual de riesgo (coito anal), uso de drogas inyectables, diarrea crónica y hallazgo de linfadenomegalias inguinales al examen físico.

Este es un estudio de tipo descriptivo realizado en los servicios de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias (Infectología) y Coloproctología del Hospital Universitario de Brasília, entre los meses de junio y diciembre de

2004. La muestra fue de 88 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Inicialmente, se les aplicó un cuestionario, en el que se les preguntó sobre actividades laborales, hábitos nocivos (tabaquismo, alcoholismo y uso de drogas ilícitas), hábitos sexuales (práctica de coito vaginal, anal [activo o pasivo]), orientación sexual (homosexual, bisexual o heterosexual), uso de preservativo en las relaciones sexuales y síntomas anorrectales. Otros datos tales como edad, tiempo de infección por VIH, esquema antirretroviral actual y anteriores, fueron extraídos de la historia clínica. Después de firmar un consentimiento informado, los pacientes eran sometidos al examen coloproctológico, con la finalidad de detectar lesiones anorrectales. En siete pacientes se realizó rectosigmoidoscopia y, en 10, videocolonoscopia flexible, teniendo como criterio la presencia de lesiones anorrectales detectadas por rectoscopia o anoscopia, con síntomas sugestivos de patología colorrectal o sin ellos. Se calcularon los coeficientes de prevalencia de las lesiones anorrectales detectadas. El análisis estadístico fue realizado utilizando el programa SPSS para Windows, versión 13.0. El proyecto de este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Brasilia. La prevalencia de las lesiones anorrectales patológicas en los pacientes VIH positivos fue de 36.4%, las más frecuentes fueron condilomatosis (anal, rectal o anorrectal), con 20%, y fisura anal, con 12.5%. El plicoma anal (51%) fue la lesión no patológica más frecuente. Al examen anoscópico, el componente hemorroidal interno (14.8%) y el condiloma acuminado (5.7%) fueron las lesiones más detectadas. En los siete pacientes sometidos a rectosigmoidoscopia flexible, el condiloma acuminado fue la única lesión patológica identificada (localizada en el sigmoides), en un caso (14.3%). En las ocho videocolonoscopias realizadas se detectó un caso de colitis ulcerativa crónica (12.5%) y otro de enfermedad de Crohn. El síntoma más referido fue prurito anal (20%) y el signo más frecuente fue la presencia de tumoraciones/verrugas anales (25%). Entre las asociaciones más relevantes encontradas en este estudio se destacan:

Los plicomas tuvieron alta prevalencia entre las mujeres ($p = 0.004$). El herpes anal fue significativamente más frecuente en edades entre 50 y 59 años ($p = 0.012$) y se asoció al consumo de bebidas alcohólicas ($p = 0.014$).

Las úlceras perianales fueron más prevalentes entre los fumadores ($p = 0.056$). Los niveles de carga viral mayores a 5 log (100 000 copias/ml) tuvieron asociación con una mayor frecuencia de componentes hemorroidarios externos.

La homosexualidad masculina (con práctica de coito anal con rol tanto activo como pasivo), tabaquismo, hipercolesterolemia total e hipertrigliceridemia, tuvieron correlación con una mayor frecuencia de condilomatosis anal.

No hubo asociación entre valores bajos en los niveles de linfocitos CD4+ y lesiones anales.

El uso del esquema terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), incluyendo el inhibidor de la proteasa lopinavir asociado a ritonavir (LPV/r), tuvo asociación con una elevada frecuencia de condilomatosis anal. Cabe resaltar que el esquema más usado en el servicio de Infectología del Hospital Universitário de Brasilia es la combinación de zidovudina, lamivudina y efavirenz (AZT + 3TC + EFZ), que no incluye un inhibidor de la proteasa, pero cuando hay necesidad clínica de introducirlo, la asociación LPV/r es la primera alternativa. Podríamos inferir que la introducción de este inhibidor de la proteasa deba ser evitado como primera opción en los pacientes homosexuales que practican coito anal receptivo, una vez que este grupo mostró mayor prevalencia de condilomatosis anal que, si bien es una neoplasia benigna, no hay estudio que excluya su posible malignización.

Un hallazgo importante fue que más de la mitad (59.7%) de los pacientes que practican coito anal no usa preservativo. Esta condición, además de aumentar la probabilidad de transmisión del VIH para individuos seronegativos a este virus, aumenta las probabilidades de transmisión del HPV, que desempeña un papel importante en la génesis de las lesiones premalignas en el canal anal. Por lo tanto, se sugiere mejorar las estrategias de abordaje para la prevención de enfermedades de transmisión sexual en este grupo de riesgo.

El estudio resalta la necesidad de que el examen proctológico sea un procedimiento de rutina en el acompañamiento ambulatorio de los pacientes VIH positivos, especialmente en aquellos con factores de riesgo de presentar lesiones anorrectales patológicas.

Genotipagem do HIV em mulheres profissionais do sexo no estado de Santa Catarina

Fabiana Schuelter-Trevisol

Universidade do Sul de Santa Catarina, Santa Catarina, Brasil



Schuelter-Trevisol describe su artículo editado en *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 40(3):259-263, May 2007.

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.siiisalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siiisalud.com/lmr/ppselecthtm.php

Santa Catarina, Brasil (especial para SIIC)

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um patógeno emergente com grande polimorfismo genético. Dois tipos virais (*virales*), HIV 1 e HIV 2, foram identificados como agentes etiológicos da AIDS. O HIV 2 está concentrado no continente africano, com poucos casos na Europa e Estados Unidos. O HIV 1 está distribuído mundialmente. Para a identificação dos diferentes subtipos de HIV 1, ele foi dividido em três grandes grupos: M (major), composto por nove subtipos nomeados A-D, F-H, J e K (as variantes dos subtipos A e F são ainda segregadas como sub subtipos A1 ou A2 e F1 ou F2, respectivamente), O (out-group), e N (new). Além destes, 16 formas recombinantes (CRF) circulam na epidemia, sendo as mais comuns as CRF02_AG e CRF01_AE.

Há, pelo menos, 10 subtipos derivados do grupo M já detectados que são classificados por letras, de A a J. Essas variações ocorrem normalmente na região env e gag do vírus. Estudos realizados em diversas regiões do mundo determinaram a distribuição dos subtipos virais de acordo com a sua localização geográfica predominante: subtipo A na África Central; B nos Estados Unidos, Europa, América do Sul e Tailândia; C na Índia, Sul da África e Brasil, D na África Central; E na Tailândia e República Centro Africana; F no Brasil, Romênia e Zaire; G Zaire, Gabão e Taiwan; H no Zaire e Gabão.

No Brasil, até o mês de junho de 2006, havia 433 067 casos de AIDS notificados e ainda é escasso o número de pesquisas (*investigaciones*) sobre

o genótipo viral do HIV. Estudo realizado em Porto Alegre (RS), entre 1994 e 1997, com 107 pacientes submetidos a testes (*probas*) de genotipagem do HIV, encontrou prevalência de 75% do subtipo B e 22% do subtipo C. Estudo conduzido no Rio de Janeiro, entre 2002 e 2003, com 547 pacientes infectados pelo HIV e em tratamento antirretroviral encontrou o subtipo C em apenas 0.4% das amostras. O conhecimento da distribuição desses genótipos do HIV é fundamental para o conhecimento da epidemiologia, patogênese, respostas à terapêutica antiviral, surgimento de resistência medicamentosa, desenvolvimento de vacinas (*vacunas*) e atualização de métodos diagnósticos.

Das mulheres que participaram do estudo, em seis (6.7%) apresentaram reatividade (*reactividad*) no teste anti-HIV. Dessas, cinco concordaram em realizar nova coleta de sangue para os testes de genotipagem e sensibilidade antirretroviral. Em quatro amostras foi possível obter material genético do HIV para a realização dos testes. O genótipo encontrado em três delas foi o "C" e em uma o "B". O teste de sensibilidade aos antirretrovirais indicou que três amostras eram sensíveis aos inibidores de protease, análogos nucleosídeos e não nucleosídeos testados. Uma das amostras apresentou resistência baixa ou intermediária aos inibidores de protease, alta resistência aos análogos não nucleosídeos e a Lamivudina, baixa resistência ao Abacavir e sensibilidade a Zidovudina e Estavudina.

No presente estudo o genótipo "C" foi encontrado em 3 (75%) das 4 amostras em que o vírus HIV foi recuperado. O genótipo "C" é comumente encontrado na África, assim como o genótipo "D". O genótipo "B" normalmente é encontrado na região das Américas e na Europa, em aproximadamente 90% dos infectados, o que inclui o Brasil; e o genótipo "F" está associado à via de transmissão sanguínea pelo uso de drogas ilícitas injetáveis (*inyectables*). Um estudo realizado no Hospital da Fundação Universidade de Rio Grande, no Estado do Rio Grande do Sul, em 2002, com 185 pacientes doentes com AIDS, encontrou-se o genótipo "B" em 75% dos pacientes, o "C" em 22% e o "F" em 3% dos infectados. Um estudo realizado nas cidades de Santos e São Paulo, do Estado de São Paulo, em 2001, com 95 usuários de droga ilícita injetável, encontrou em 88% dos infectados o genótipo "B", em 9.6% o tipo "F" e em 2.4% o tipo "C", em 83 das 95 amostras coletadas. Os dois estudos citados discutiram a possibilidade que a entrada do genótipo "C" tenha ocorrido

mais tardiamente (*haya ocurrido más tarde*) do que o genótipo "B", o que explicaria esta distribuição. Outro estudo realizado com 150 profissionais do sexo em Addis Abeba, Etiópia, encontrou soro-reatividade de 45% (67 amostras) no teste anti-HIV, sendo o genótipo "C" o encontrado em 66 (98,5%) mulheres e em uma delas o tipo "D".

Neste estudo, pode ser sugerido que a introdução deste genótipo viral tenha ocorrido pelo porto, devido à procedência dos navios estrangeiros. Segundo o Departamento de Gestão Portuária, na Seção de Tráfego Marítimo, a movimentação portuária tem grande variação em relação à procedência e destino dos navios que lá aportam. Há inconstância de rotas dos navios de rotas dos navios brasileiros e estrangeiros e dos produtos transportados. No levantamento realizado junto a este departamento, no primeiro semestre de 2003, constava o registro de navios em trânsito pelos portos da Arábia Saudita, Argentina, Nigéria, Chile, Polônia, Estados Unidos, Itália, Ucrânia, Yêmen e Brasil.

Pelo Município Imbituba passa a rodovia BR-101, importante estrada que liga as regiões nordeste e sul do Brasil e outros países do Mercosul. Assim, a infecção

pelo genótipo "C" do HIV pode ser disseminada para outras regiões tanto pelo porto, como pela rodovia BR-101. Essas profissionais do sexo mantinham (*mantenían*) relações sexuais tanto com marinheiros como com caminhoneiros. A Cidade de Imbituba pode ser local crítico no Brasil na transmissão e disseminação do vírus da AIDS em relação a introdução de diferentes cepas virais na região, no Brasil e nos países do Mercosul.

Outra situação a ser considerada na transmissão e disseminação desse genótipo é que Imbituba também é pólo turístico na região, com várias praias, festas tradicionais como o Carnaval e a do Camarão, que atraem turistas brasileiros e de outros países. Nessas ocasiões, há aumento no consumo de bebidas alcoólicas, de drogas ilícitas e da prática sexual, pondo em risco a contaminação das profissionais do sexo, como também a disseminação do HIV.

Visto que o genótipo do vírus HIV predominante nesse estudo o "C", diferente do encontrado no restante do Brasil que é o "B", sugere que o Porto de Imbituba merece maior atenção dos programas governamentais e não-governamentais brasileiros, concentrando esforços (*esfuerzos*) nas ações preventivas.

100 anos de estudo sobre o abuso sexual em crianças e adolescentes

Maria Tavares Cavalcanti

Universidad Federal de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil



Tavares Cavalcanti describe su artículo editado en *Revista de Psiquiatria Clínica* 33(4):204-213, 2006.

La colección en papel de *Revista de Psiquiatria Clínica* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005.

Indizada en Embase, LILACS, Periodica, SciELO y SIIC Data Bases.



www.siiisalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siiisalud.com/lmr/ppselehtm.php

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

Um século separa o primeiro trabalho científico publicado sobre maus tratos contra crianças e adolescentes e a descoberta de que tal forma de abuso diz respeito às áreas de Pediatria, Saúde Pública e, por que não dizer, também à Segurança Pública.

Ambroise Tardieu, médico-legista francês, descreveu todas as formas de maus tratos tal qual são conhecidos na atualidade em obras publicadas nos anos de 1857, 1860 e 1862. No primeiro trabalho, foram descritos 632 casos de abusos sexuais contra o sexo feminino, a maioria meninas (*niñas*), e 302 contra meninos (*niños*) e rapazes (*muchachos*).

Os estudos de Tardieu influenciaram Sigmund Freud que publicou, em 1896, um trabalho onde afirmava que a histeria teria por origem abusos sexuais ocorridos na infância. A repercussão negativa na comunidade científica fez com Freud revisse sua teoria, passando a explicar as memórias de abuso sexual como fantasias – teoria do complexo de Édipo.

Foi somente a partir da descrição (*descripción*) da Síndrome de Criança Espancada, na década de '60, pelos radiologistas Drs. Kempe, Silverman, Steele, Droegemüller e Silver, que o assunto passou (*volvió*) a ser de interesse da comunidade científica.

O termo não se restringe apenas aos maus tratos físicos, servindo atualmente para designar toda a gama de práticas abusivas que podem vitimar crianças e adolescentes: abuso físico, sexual, negligência e abuso psicológico.

Os abusos físico e sexual se destacam dentre as diferentes formas de maus tratos contra crianças e adolescentes, não só pelo potencial de dano que contém mas pela possibilidade de deixarem (*dejar*) vestígios passíveis de serem comprovados pelo exame médico e/ou perícia médico-legal.

A perícia negativa deve ser vista com certa reserva, pois a ausência de sinais físicos não exclui a existência do abuso.

No que tange o abuso sexual é freqüente que os registros sejam feitos (*se hagan*) em data remota em relação ao fato (*al hecho*), principalmente nos casos em que o agressor seja alguém ligado à vítima; daí a dificuldade em se encontrar evidências físicas que confirmem sua ocorrência.

Crianças e jovens vitimados pelo abuso sexual têm dificuldade em denunciá-lo, devido à vergonha (*vergüenza*) e medo das conseqüências que sua revelação possa acarretar no meio familiar e/ou social em que vivem. Há que se considerar, ainda, o receio de não serem levados a sério, o que acontece freqüentemente.

O baixo número denúncias de abuso sexual contra menores pode ser atribuído às repercussões familiares (p.ex. desagregação familiar nos casos em que o abusador tem ligações estreitas com a vítima) e sociais que podem ser desencadeadas a partir do momento em que o fato se torne conhecido. O desenvolvimento do processo legal e seus desdobramentos podem

determinar alterações psíquicas, independentemente do abuso.

O fenômeno é universal, não havendo distinção de condição sócio-econômica para sua ocorrência. Em alguns lugares do mundo, como a África, o abuso sexual pode ser ensejado por crenças e/ou práticas culturais, o que aumenta ainda mais os riscos à saúde de crianças e adolescentes.

O abuso sexual se mostra particularmente danoso por constituir importante fator de risco para a saúde mental e adaptação social futura desses jovens. Dificuldade de relacionamentos afetivos, exposição a doenças sexualmente transmissíveis, déficit cognitivo, baixo rendimento escolar, baixa auto-estima, alterações da saúde mental (transtorno de estresse pós-traumático, transtornos dissociativos, ideação paranóide e transtorno obsessivo-compulsivo têm sido relacionados ao abuso sexual) e distúrbios comportamentais se destacam entre as principais conseqüências desse tipo de abuso.

A prática de delitos ligados à esfera sexual também tem sido relacionada ao abuso sexual na infância e adolescência, assim como a predisposição à vitimização na idade adulta.

O sexo feminino é o mais atingido (*involucrado*), em que pese a pouca notificação dos casos de abuso. Estudos indicam que meninos que tenham sofrido abuso sexual podem se mostrar mais propensos a apresentar comportamentos auto-destrutivos e tentativas de suicídio, independente de apresentarem depressão.

O estudo realizado reviu (*revisó*) a literatura científica sobre o abuso sexual contra menores publicada nas áreas de Psiquiatria e Medicina Legal nos últimos cinco anos. A pesquisa utilizou, principalmente as bases de dados Medline-PubMed e Scielo, livros textos e periódicos disponíveis nas bibliotecas da Universidade Federal Fluminense (UFF) e do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ).

Os termos-chave (*términos clave*) para as buscas foram: child abuse; child sexual abuse; sex offender; forensic examination. Os principais aspectos levantados pela revisão foram: a) independente do fato de haver um grande número de artigos publicados, em todo o mundo, sobre abuso sexual contra menores, as medidas de proteção não se têm mostrado eficientes; b) há unanimidade entre os autores sobre os males que o abuso sexual pode causar à saúde mental das vítimas e à sua adaptação e inserção sociais; c) existem poucos textos científicos de autores brasileiros sobre o abuso infantil; d) o exame médico-legal e os procedimentos policial e judiciário são de grande importância para que se chegue à verdade sobre a ocorrência ou não do abuso sexual; e) os serviços de assistência às vítimas são poucos e funcionam de maneira irregular; f) o auxílio oferecido às vítimas é bastante limitado; g) existe grande dificuldade em acompanhar os casos registrados como abuso, principalmente em nosso meio (*en nuestro medio*).

Independentemente da gravidade do assunto, pouco se tem avançado no intuito de minorar (*reducir*), ou mesmo prevenir, os malefícios decorrentes (*daños ocasionados por*) do abuso sexual na infância. Estudos à luz da realidade sócio-econômico-cultural brasileira são necessários, a fim de conhecer prevalência, incidência, desdobramento dos procedimentos legais e conseqüências na vida futura de desses jovens. A dificuldade que os profissionais (peritos-legistas, médicos, assistentes sociais, autoridades policiais e judiciárias) têm em lidar com o assunto concorre para o surgimento de diagnósticos errôneos, dificultando a criação e a implementação de políticas públicas voltadas para o problema.

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.

“MICE” cardíaco, uma doença iatrogênica



Rosa Henriques de Gouveia

Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica, Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Santa Cruz, Lisboa, Portugal

Em 2000, um caso de excrescência cardíaca mesotelial-monocítica incidental (“MICE” cardíaco) foi diagnosticado no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Santa Cruz.¹ Tratava-se da entidade descrita por Rosai et al.² em 1979, cuja (*cuya*) histogênese ainda permanecia controversa.

Desde então, tem sido nosso objetivo identificar outros exemplares, não só com o intuito de avaliar a variabilidade do padrão morfológico, mas também de melhor compreender a origem desta lesão (*lesión*) tumoraliforme.

Cinco anos volvidos, em 2005, um novo caso surgiu.

O primeiro, publicado em 2003 na Revista Portuguesa de Cardiologia,¹ reportava-se a mulher de 66 anos com prolapso mitral e aterosclerose, submetida a coronariografia diagnóstica e a cirurgia para implantação de prótese mitral e enxerto aortocoronário. A lesão havia sido removida da aurícula direita durante a cirurgia e macroscopicamente rotulada de trombo.

O presente caso corresponde a homem de 76 anos portador de pacemaker por bloqueio atrioventricular completo, que havia sido submetido a revisão cirúrgica cardíaca por exteriorização do eletrodo um ano após (*luego*) a colocação; e a remoção do mesmo no ano seguinte (2005), por infecção resistente à antibioticoterapia. O espécime cirúrgico obtido do ventrículo direito encontrava-se aderente ao eletrodo e foi interpretado como vegetação. O estudo histológico revelou um “MICE” cardíaco (morfológicamente idêntico ao

caso precedente) em relação com “pannus” a envolver o eletrodo e um trombo em organização.

Presentemente, a análise comparativa de ambos os casos sugere as considerações seguintes:

1) A natureza tumoral benigna do “MICE” cardíaco está definitivamente confirmada do ponto de vista morfológico, até por comparação *in loco* com um trombo verdadeiro no segundo caso. Os seus constituintes fundamentais englobam fragmentos mesoteliais e macrófagos/histiócitos numa malha (*red*) de fibrina.

2) Trata-se, de fato, de uma entidade rara, se atentarmos a que num Hospital com aproximadamente 1 000 cirurgias cardíacas maior e 1 000 procedimentos de cardiologia de intervenção por ano, apenas dois casos foram diagnosticados durante cinco anos.

3) Na realidade, pode ser detectada em qualquer das quatro cavidades cardíacas e a localização depende do contexto clínico.

4) A ocorrência de cirurgia cardíaca sobressai (*sobresale*) como o único elemento comum nos dois casos referidos.

Esta evidência não só enfatiza como mecanismo etiopatogénico o descolamento de fragmentos do revestimento mesotelial pericárdico para as cavidades cardíacas durante o ato cirúrgico, mas também suporta a classificação do “MICE” Cardíaco como doença (*enfermedad*) iatrogénica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siicsalud.com

La autora manifiesta que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Henriques de Gouveia R, Ramos S, Almeida Ribeiro M, Moradas Ferreira J, Martins AP. Cardiac MICE - Tumor ou Thrombus? Rev Port Cardiol 22(4):523-529, 2003.

2. Rosai J, Gold J, Landry R. The histiocytoid hemangiomas: unifying concept embracing several previously described entities of skin, soft tissues, large vessels, bone and heart. Hum Pathol 10:707-730, 1979.

