

## Comorbidade psiquiátrica no diabetes mellitus do tipo 2: do diagnóstico ao tratamento

### *Psychiatric comorbidity in type 2 diabetes mellitus: from diagnosis to treatment*



**Marcelo Papelbaum**, Columnista Experto de SIIC  
Médico Pesquisador do Grupo de Obesidade e Transtornos Alimentares do IEDE-RJ, Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia do Rio de Janeiro (IEDE-RJ), Rio de Janeiro, Brasil

#### Abstract

*Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease characterized by a group of metabolic alterations that have in common a persistent hyperglycemia. Despite all efforts to control the disease, a group of diabetic patients remains with increased glycemic levels, developing associated clinical complications later on, even after following specific therapeutical recommendations. The presence of psychiatric disorders in DM could be one of the factors that disturb the metabolic control, facilitating the progression of the disease. The goal of this article was to investigate the association between psychiatric comorbidity, particularly depression and eating disorders (ED), and type 2 diabetes mellitus (T2DM). The occurrence of depression and ED seems to be increased in patients with diabetes. Furthermore, the presence of a depression syndrome and eating disorder symptoms seems to negatively influence metabolic control of the disease. It seems important to investigate the presence of a psychiatric disorder in patients with diabetes, especially in those who cannot achieve a satisfactory metabolic control. The adequate treatment of an eating disorder in diabetes could be associated with a reduction in the number of clinical complications related to this disease.*

**Key words:** diabetes mellitus, depression, eating disorders, binge eating, metabolic control

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

#### Introdução

O termo diabetes mellitus (DM) descreve uma síndrome de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crônica com um distúrbio no metabolismo dos carboidratos, gorduras (*grasas*) e proteínas, resultado de um defeito na secreção da insulina, na ação (*acción*) da insulina, ou ambos.<sup>1</sup> A longo prazo, a doença acarreta (*produce*) alterações micro e macrovasculares, levando à lesão (*ocasionando daño*) e falência de órgãos alvos (*blanco*).<sup>1</sup> O diabetes mellitus do tipo 1 (DM1) decorre (*se debe*) de uma deficiência absoluta na secreção de insulina, através da destruição (*destrucción*) das células beta pancreáticas (autoimune ou idiopática) e acomete (*afecta*) populações mais jovens. Os indivíduos portadores do DM1 apresentam uma tendência a apresentar cetoadicose. Por sua vez, o diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) inclui a forma mais comum

#### Resumo

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica caracterizada por um conjunto de alterações (*cambios*) metabólicas que compartilham (*comparten*) entre si uma hiperglicemia persistente. Apesar de todos os esforços no controle (*esfuerzos en el control*) da doença, um grupo de pacientes com diabetes permanece com níveis glicêmicos elevados e evolui (*evoluciona*) com complicações clínicas associadas, mesmo seguindo orientações terapêuticas específicas. A presença de transtornos psiquiátricos no DM poderia ser um dos (*uno de los*) fatores que dificultaria o controle metabólico e facilitaria a evolução da doença. O objetivo desse artigo foi (*El objetivo de este artículo fue*) o de investigar a associação entre comorbidade psiquiátrica, principalmente a depressão e os transtornos alimentares (TA), e o diabetes mellitus do tipo 2 (DM2). A ocorrência (*La aparición*) de depressão e dos TA parece aumentada em pacientes com diabetes. Além disso (*Además*), a presença (*presencia*) de uma síndrome depressiva e de sintomas alimentares parece influenciar negativamente o controle metabólico da doença. Parece importante investigar a presença de um transtorno psiquiátrico em pacientes com diabetes, sobretudo naqueles (*en aquellos*) que não conseguem um controle metabólico satisfatório. O tratamento adequado de um TA no diabetes poderia estar associado com uma redução das complicações clínicas relacionadas ao diabetes.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, depressão, transtornos alimentares, compulsão alimentar, controle metabólico

de apresentação do diabetes (cerca de 90% dos casos), geralmente se desenvolvendo (*desarrolla*) após os 40 anos e caracterizando-se por uma deficiência relativa da secreção de insulina, resultado de graus (*grados*) distintos de resistência insulínica periférica (muitas vezes associado à presença de obesidade).<sup>1</sup> A prevalência do diabetes vem aumentando rapidamente. Estima-se que em 2025 existirão 330 milhões de indivíduos no mundo com essa doença.<sup>2</sup> No Brasil, aproximadamente 7.6% da população entre 30 e 69 anos é portadora do DM.<sup>3</sup> A mudança dos hábitos de vida e o aumento da obesidade têm sido responsáveis pelo aumento, sobretudo, das taxas encontradas de DM2.

Os pacientes portadores do DM exibem altas taxas de complicações associadas à doença. O diabetes é a principal causa de amputações de membros inferiores e de cegueira (*ceguera*) adquirida<sup>2</sup> e é a sexta causa mais freqüente de internação hospitalar como diagnóstico primário.<sup>4</sup> Além disso, o impacto socioeconômico da doença também deve ser enfatizado. Entre os anos de 1992 e 2000 o diabetes foi responsável por uma perda

Recepción: 27/11/2007 - Aprobación: 9/8/2007

Primera edición, www.sicisalud.com: 16/10/2007

Enviar correspondência a: Marcelo Papelbaum, Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia do Rio de Janeiro (IEDE-RJ), 22421-000, Rio de Janeiro, Brasil  
mpapel@email.iis.com.br

(*pérdida*) de 58.7 bilhões (*billones*) de dólares em produtividade (ou 7.3 bilhões de dólares por ano).<sup>5</sup>

O tratamento do diabetes impõe (*impone*) a necessidade de modificações do estilo de vida. A introdução de orientações alimentares rígidas, atividade física regular e o seguimento adequado das orientações médicas são importantes para um controle glicêmico adequado. A utilização obrigatória da insulina no DM1 torna (*vuelve*) o tratamento mais complexo em função do risco aumentado de alterações agudas dos níveis glicêmicos. No DM2 o tratamento tem como base o uso de hipoglicemiantes orais, sendo o risco de mudanças (*cambios*) extremas da glicose plasmática reduzido em relação ao DM1.

O termo *brittle diabetes* foi introduzido na década de 30 após a observação de um grupo de pacientes com diabetes que não seguiam as orientações médicas e apresentavam cetoacidose diabética recorrente (*recurrente*). Com a evolução do conceito (*concepto*), o aspecto emocional foi associado à hipótese de uma base bioquímica que pudesse (*pudiera*) explicar o descontrole glicêmico (como efeitos (*efectos*) de hormônios (*hormonas*) contraregulatórios e uma degradação acelerada de insulina nos locais de injeção [*inyección*]). Dessa (*de esa*) forma, a presença de um transtorno psiquiátrico tem sido uma das possibilidades aventadas (*planteadas*) quando um paciente com diabetes apresenta complicações no curso do seu tratamento.

### Comorbidade psiquiátrica

Nos últimos 20 anos a idéia (*idea*) de que fatores psicológicos poderiam ter um papel na causa do diabetes foi foco (*ha sido centro*) de investigação extensiva. Entretanto, atualmente (*en la actualidad*) vem crescendo o interesse em se entender as consequências psicológicas de se viver (*vivir*) com o DM e o impacto no auto-cuidado da doença.<sup>6</sup> Entretanto, a compreensão da natureza desta associação ainda é complexa. Em primeiro lugar, deve-se levar (*tener en cuenta*) em consideração o fato do diabetes poder se apresentar com sintomas físicos que também são observados em indivíduos com transtornos psiquiátricos. Queixas (*Molestias*) físicas como cansaço (*cansancio*), alterações do sono (*sueño*) e apetite e diminuição da libido são comuns tanto em indivíduos com DM como na depressão.

Parece que a ocorrência de depressão e ansiedade tem sido observada mais freqüentemente entre os indivíduos com diabetes quando comparados aos sem DM. O aumento das taxas de depressão tende a ocorrer (*ocurrir*) independentemente do tipo do diabetes, sobretudo quando as complicações clínicas relacionadas à doença (*enfermedad*) já estão presentes.<sup>7,8</sup> A prevalência de ansiedade entre os indivíduos portadores de diabetes também tem se demonstrado elevada. Em uma metanálise recente foi evidenciada uma taxa de 14% de transtorno de ansiedade e 40% de sintomas ansiosos em pacientes com DM.<sup>9</sup> Em um estudo recente, Papellbaum e cols. observaram taxas de depressão e ansiedade de 18.6% e 34.3%, respectivamente, entre 70 pacientes com DM2.<sup>10</sup>

Uma outra categoria diagnóstica que tem sido bastante investigada no diabetes é a dos transtornos alimentares (TA). Apesar da heterogeneidade dos instrumentos utilizados para o diagnóstico dos TA e das amostras (*muestras*) de pacientes utilizadas nos estudos, as taxas de alterações do comportamento alimentar no DM2 encontradas tem sido maiores (*mayores*) do que às dos indivíduos sem diabetes.

Apesar desse tipo de diabetes compreender cerca de 90% dos casos totais, o número de estudos que

investigaram a associação entre os TA e o DM2 ainda é pequeno. Com a recente inclusão dos critérios diagnósticos para o transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) no *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*, em sua quarta edição, ocorreu um aumento do interesse em se estudar as alterações do comportamento alimentar relacionadas à obesidade.<sup>11</sup> Dessa forma, os estudos que examinavam a associação entre os TA e o DM2 também se tornaram mais freqüentes. Entretanto, o início insidioso do DM2, comparativamente ao DM1, e o curso flutuante da história natural do TCAP tornam mais difícil o estudo dessa relação. As taxas de prevalência de TA no DM2 podem variar de 2.5% a 34% (na dependência do instrumento utilizado para o diagnóstico do TA), sendo o TCAP o TA de ocorrência predominante.<sup>12</sup> Em uma amostra brasileira de pacientes com DM2 foi encontrada uma taxa de 10% de TA, sendo 50% dos casos diagnosticados como TCAP.<sup>10</sup> Apesar das evidências de uma psicopatologia alimentar elevada no DM2, ainda não foi observado um aumento em relação aos indivíduos sem DM2.

### Hipóteses para a associação entre os transtornos alimentares e o diabetes

Fatores (*Factores*) relacionados tanto ao diabetes como aos TA poderiam justificar esse aumento de comorbidade. A seguir, são apresentadas algumas hipóteses para essa associação.

#### O diabetes como desencadeante (desencadenante) de transtornos alimentares

A etiologia dos TA é multifatorial, compreendendo aspectos biológicos, psicológicos e ambientais. A presença do diabetes poderia ter um impacto no desequilíbrio desses aspectos. O tratamento do diabetes impõe uma série de modificações dos hábitos de vida. O indivíduo com diabetes necessita monitorar o valor nutricional dos alimentos e a quantidade calórica ingerida. Além disso, o controle do peso corporal tem implicações diretas na manutenção do equilíbrio metabólico. Dessa forma, a tendência é que ocorra um aumento da preocupação do paciente em relação ao seu peso e hábitos alimentares. Essas mudanças ambientais (*cambios ambientales*) poderiam influenciar de forma distinta cada tipo de diabetes, podendo facilitar o desenvolvimento de um TA.

A presença de sobrepeso e obesidade e a ausência do uso obrigatório de insulina são aspectos importantes que diferenciam os TA no DM2. Uma das metas do tratamento desse tipo de diabetes é a diminuição do peso corpóreo, acarretando uma melhora da ação da insulina nos tecidos (*tejidos*) periféricos e um melhor (*mejor*) controle glicêmico. Em função dessa demanda esses pacientes passam a restringir de forma importante sua ingestão calórica. Assim, a diminuição da ingestão alimentar e a ocorrência de períodos freqüentes (*frecuentes*) de jejum (*ayunas*) (em contraste com o comportamento hiperfágico prévio) poderiam agir (*actuar*) como fatores predisponentes de compulsão alimentar.

A ocorrência de episódios de hipoglicemia entre os indivíduos com DM é bastante freqüente. A administração de doses mais elevadas de insulina e de hipoglicemiantes orais (*orales*) são algumas (*algunas*) das causas de diminuição dos níveis glicêmicos. Durante um episódio de hipoglicemia é comum que o indivíduo apresente um descontrole alimentar compensatório. Entretanto, esse comportamento alimentar costuma vir (*suele venir*) acompanhado de sintomas autonômicos como sudorese (*sudo-*

ración), tontura (*mareos*), tremor (*temblor*) e visão turva (*visión borrosa*), diferentemente dos episódios de compulsão alimentar (ECA) da bulimia nervosa e do TCAP. Além disso, muitos pacientes acabam tendo comportamento hiperfágico, durante o episódio de hipoglicemia, preocupados em evitar o desconforto físico associado à queda do nível plasmático de glicose.

### Os transtornos alimentares como desencadeantes do diabetes

Os sintomas alimentares podem ter influência sobre a saúde física do indivíduo. A presença do TCAP em indivíduos obesos está associada a um início mais precoce e uma maior gravidade da obesidade. Além disso, a presença dos ECA se relaciona com uma longa história de dietas, com alto índice de abandono no tratamento da obesidade.<sup>13</sup> Dessa forma a presença do TCAP poderia aumentar o risco do desenvolvimento DM2 através do efeito perjudicial sobre a obesidade. Entretanto, a ausência de estudos longitudinais que avaliem essa associação impede qualquer tipo de inferência causal. A presença de ECA parece se associar com uma redução da função serotoninérgica.<sup>14</sup> Além disso, a disfunção no sistema de serotonina cerebral poderia acarretar (*ocasionar*) resistência insulínica e intolerância à glicose. Dessa forma, a ocorrência do TCAP poderia, através de um efeito metabólico, dificultar o controle glicídico entre os indivíduos obesos.

### Os transtornos psiquiátricos como desencadeantes dos TA no diabetes

A presença de um terceiro fator independente poderia também justificar um aumento da observação de TA no DM. Sintomas alimentares são bastante freqüentes em indivíduos com transtornos psiquiátricos como depressão e ansiedade. A presença de comorbidade psiquiátrica em pacientes não diabéticos com um TA pode chegar (*llegar*) a mais de 70%.<sup>15</sup> Além disso, como visto anteriormente, essas desordens (*estos trastornos*) psiquiátricas são encontradas de forma aumentada entre os pacientes com diabetes.<sup>8</sup> Com isso (*Así*), o aumento dos TA no DM poderia estar atrelado (*vinculado*) a uma conseqüente elevação das taxas de comorbidade psiquiátrica geral (*general*) nessa população.

### Impacto clínico da comorbidade psiquiátrica

Vários estudos avaliaram (*evaluaron*) o impacto da depressão no controle metabólico do diabetes. Independentemente do tipo de diabetes, a depressão parece acarretar um controle glicêmico insatisfatório e um aumento na ocorrência das complicações clínicas do diabetes.<sup>8</sup> Algumas hipóteses tem sido aventadas (*planteadas*) para explicar esses achados (*estos hallazgos*). Em primeiro lugar, a presença da depressão poderia dificultar o seguimento adequado das orientações de hábitos de vida preconizadas no tratamento do DM.<sup>16</sup> Além disso, a associação da depressão a um estado de hipercortisolismo poderia agravar o grau de intolerância à glicose.<sup>17</sup> Por último, o ganho (*incremento*) de peso associado ao uso de alguns antidepressivos poderia prejudicar o controle metabólico do diabetes.<sup>18</sup>

Com relação ao comportamento alimentar, não tem se observado um impacto negativo dos TA no controle metabólico ou na ocorrência de complicações do DM2.<sup>12</sup> O curso flutuante, com remissões espontâneas do TCAP (principal diagnóstico alimentar no DM2) diminuiria o impacto dos sintomas alimentares no controle do diabetes. Entretanto, a presença do descontrole alimentar poderia inter-

ferir no cumprimento adequado das orientações médicas para redução do peso corporal. Assim, a dificuldade do manejo do sobrepeso e da obesidade poderia dificultar o controle metabólico dos indivíduos com DM2.

Concomitante à avaliação de comorbidade psiquiátrica e de transtornos alimentares em nossa amostra (*en nuestra muestra*) de pacientes com DM2, investigamos o impacto dessas desordens psiquiátricas no curso clínico do diabetes. Todos os pacientes avaliados foram submetidos à realização de exames laboratoriais (*análisis de laboratorio*) (hemoglobina glicosilada, glicose de jejum e lipidograma completo). Também foram realizadas as avaliações de retinopatia, neuropatia e neuropatia diabética através da fundoscopia indireta, avaliação de microalbuminúria e aplicação de uma escala de sinais (*signos*) e sintomas de neuropatia periférica diabética, respectivamente.

A presença de neuropatia diabética (ND) (avaliada através de uma escala de sintomas e sinais neuropáticos que demonstrou confiabilidade adequada<sup>19</sup>) se associou com um aumento da ocorrência de comorbidade psiquiátrica. O episódio depressivo atual (40.9% x 11.6%;  $p = 0.01$ ) e o transtorno de ansiedade generalizado (81.8% x 41.8%;  $p = 0.01$ ) foram os principais diagnósticos psiquiátricos observados entre os pacientes com DM2 que evidenciavam ND. Além disso, a presença de sintomas depressivos se correlacionou positivamente com a gravidade dos sintomas de neuropatia ( $r = 0.36$ ;  $p = 0.003$ ).<sup>20</sup>

Os dados referentes ao controle metabólico e clínico dos pacientes diabéticos com e sem a presença de uma comorbidade psiquiátrica estão em fase de análise estatística e submissão para publicação.

### Tratamento da comorbidade psiquiátrica

O tratamento da comorbidade psiquiátrica no DM2 deve levar em consideração as características clínicas e as repercussões do diabetes na vida do indivíduo. As orientações iniciais são as mesmas dadas aos pacientes sem diabetes. Entretanto, são necessárias intervenções específicas relacionadas à presença do diabetes para que os sintomas associados aos transtornos psiquiátricos não tenham um impacto significativo no controle metabólico e na ocorrência de complicações clínicas do DM.

A utilização da educação continuada em diabetes e da terapia cognitivo-comportamental (*conductual*) tem demonstrado eficaz no controle dos sintomas psiquiátricos e na melhora do controle glicêmico em indivíduos com diabetes.<sup>21</sup> Da mesma forma, o uso de antidepressivos deve ser considerado como uma forma terapêutica eficaz.<sup>8,22</sup> Cabe ressaltar, entretanto, o cuidado no uso de medicamentos que tenham um efeito hiperglicemiante associado (ex., antidepressivos tricíclicos). O uso de antidepressivos inibidores da recaptura de serotonina tem sido considerados medicações de primeira linha (*línea*) em função de uma possível melhora na resistência periférica à ação de insulina.<sup>8</sup>

Um dos desafios no tratamento do DM2 é a modificação de hábitos de vida, cronicamente inadequados, buscando uma diminuição do peso corporal. A abordagem (*abordaje*) dos TA no DM2 é, portanto, semelhante à utilizada nos indivíduos obesos não diabéticos. A preocupação exagerada com a imagem e o peso corporal é menor entre os pacientes com DM2 quando comparado com os com DM1. A faixa etária (*grupo etario*) mais elevada desses indivíduos explicaria, em parte, esse achado.<sup>13</sup> Além disso, a insulina, utilizada em uma parcela dos pacientes com DM2, não é tida (*no se considera*) como uma forma de purgação (*uma forma de purga*). O TCAP é a principal alteração do compor-

tamento alimentar no DM2 e deve ser tratado de maneira semelhante à abordagem desse TA em indivíduos sem DM2.

### Considerações finais

A presença de comorbidade psiquiátrica parece aumentada entre os indivíduos com DM. Os transtornos de humor e os TA estão entre os principais diagnósticos encontrados associados ao diabetes. Vários estudos têm evidenciado o impacto da depressão no curso clínico do DM. Além disso, parece que o tratamento adequado das alterações de humor poderia acarretar uma melhora do controle metabólico.

Os TA representam uma categoria diagnóstica de transtornos psiquiátricos com elevado índice de morbidade e mortalidade.

No caso do DM, o fato de ambas as doenças terem os hábitos nutricionais e de estilo de vida como características em comum deve ser levado em consideração na avaliação e tratamento dessas condições. Poucos estudos (*Pocos estudios*) avaliaram o impacto dos sintomas alimentares no controle clínico do DM2. Entretanto, a melhora da psicopatologia alimentar poderia ter um impacto positivo direto (*directo*) no controle clínico do diabetes e vice-versa.

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

1. Alberti KGMM, Zimet PZ. The WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 15:539-53, 1998.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes in the United States: a strategy for prevention; Progress Report. Centers for Disease Control and Prevention, 3-12, 1993.
3. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 years. The Brazilian cooperative group on the study of diabetes prevalence. *Diabetes Care* 15:1509-16, 1992.
4. Takki M, Komaki G, Ucgigata Y, Maeda M, Omori Y, Kubo C. Differences between bulimia nervosa and binge-eating disorder in females with type 1 diabetes: the important role of insulin omission. *Journal of Psychosomatic Research* 47(3):221-31, 1999.
5. Vijan S, Hayward RA, Langa KM. The impact of diabetes on workforce participation: results from a national household sample. *Health Services Research* 39( 6Pt1):1653-69, 2004.
6. Rubin RR, Peyrot M. Psychological issues and treatments for people with diabetes. *Journal of Clinical Psychology* 57(4):457-78, 2001.
7. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The Prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 24(6):1069-78, 2001.
8. Moreira RO, Papelbaum M, Appolinário JC e cols. Diabetes mellitus e depressão: uma revisão sistemática. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 47(1):19-29, 2003.
9. Grigsby AB, Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Prevalence of anxiety in adults with diabetes: a systematic review. *Psychosomatic Research* 53(6):1053-60, 2002.
10. Papelbaum M, Appolinário JC, Moreira RO, Ellinger VCM, Kupfer R, Coutinho WF. Prevalência de transtornos alimentares e comorbidade psiquiátrica em uma amostra clínica de pacientes com diabetes mellitus do tipo 2. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 27(2):135-8, 2005.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington DC: American Psychiatric Press 1980.
12. Papelbaum M, Moreira RO, Coutinho WF e cols. Diabetes mellitus e transtornos alimentares: uma revisão sistemática. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 53(3):163-73, 2004.
13. Yanovski SZ, Gormally JF, Lesser MS, Gwirtsman HE, Yanovski JA. Binge eating disorder affects outcome of comprehensive very-low-calorie diet treatment. *Obesity Research* 2:205-212, 1994.
14. Blundell JE. Serotonin manipulations and the structure of feeding behavior. *Appetite* 7(Suppl):39-56, 1986.
15. De Zwaan M, Mitchell JE, Seim HC e cols. Eating related and general psychopathology in obese females with binge eating disorder. *International Journal of Eating Disorders* 15(1):43-52, 1994.
16. Kalsekar ID, Madhavan SS, Amonkar MM e cols. Impact of depression on utilization patterns of oral hypoglycemic agents in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort analysis. *Clinical Therapeutics* 28(2):306-18, 2006.
17. Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes type 1 and 2: epidemiology, biology and treatment. *Biological Psychiatry* 54(3):317-29, 2003.
18. Virk S, Schwartz TL, Jindal S, Nihalani N, Jones N. Psychiatric medication induced obesity: an aetiological review. *Obesity Reviews* 5(3):167-70, 2004.
19. Moreira RO, Castro AP, Papelbaum M, Appolinário JC, Ellinger VC, Coutinho WF, Zagury L. Translation into Portuguese and assessment of the reliability of a scale for the diagnosis of diabetic distal polyneuropathy. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 49(6):944-50, 2005.
20. Moreira RO, Papelbaum M, Fontenelle LF e cols. Comorbidity of psychiatric disorders and symmetric distal polyneuropathy among type II diabetic outpatients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* [online] 2006.
21. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Kissel SS, Clouse RE. Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 129(8):613-21, 1998.
22. Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD e cols. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry* 63(5):521-9, 2006.

# Endopielotomía con Acucise

## Acucise endopyelotomy



**Chandra Shekar Biyani**, Columnista Experto de SIIC  
Consultant Urological Surgeon, Department of Urology,  
Pinderfields General Hospital, Mid Yorkshire Hospitals NHS  
Trust, Wakefield, Reino Unido

**Victor Palit**, FRCS, Mid Yorkshire Hospitals NHS Trust,  
Wakefield, Reino Unido

**D. R. Basavaraj**, FRCS (Urol), Mid Yorkshire Hospitals NHS  
Trust, Wakefield, Reino Unido

### Abstract

*Acucise® endopyelotomy technique is based on the principle of simultaneous dilatation and incision of a ureteral narrowing under fluoroscopic guidance without the need for ureteroscopy. This procedure appealed to many urologists, as it is easy to learn, can be performed as an outpatient procedure with minimal endourological experience. The success rates for various series reports from 66-84% and serious complication rates for most series is low (bleeding-0-4%). The new generation acucise device is smaller and is therefore easy to insert in both sexes. Although acucise endopyelotomy does not match the success rate of open pyeloplasty, it is still preferred by urologists as an alternative treatment option in uretero-pelvic junction obstruction because of its reduced operative time, less morbidity, shorter hospitalisation and decreased cost to the hospital.*

**Key words:** Acucise, pelviureteric junction obstruction, endopyelotomy

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

### Introducción

Desde que Foley<sup>1</sup> describió originariamente la pieloplastia a cielo abierto, en 1937, y con posterioridad Anderson y Haynes<sup>2</sup> la popularizaran en 1949, se ha convertido en el *gold standard* para el tratamiento de la obstrucción de la unión pieloureteral (OUPU). Las tasas de éxito a largo plazo con esta técnica en diferentes series variaron entre el 80% y 96%.<sup>3,4</sup> Sin embargo, las desventajas de la pieloplastia a cielo abierto incluyen la morbilidad de una incisión grande, dolor, afeción respiratoria, infección de la herida y hernia incisional.<sup>5</sup>

Las técnicas endoquirúrgicas constituyen una alternativa a los procesos quirúrgicos a cielo abierto en el tratamiento de la OUPU. El primer procedimiento percutáneo se realizó en 1983 y fue descrito como una pielólisis percutánea.<sup>6</sup> En 1986, la endopielotomía anterógrada percutánea era reconocida en todo el mundo.<sup>7</sup> Se han comunicado tasas medias de éxito de la endopielotomía anterógrada en diferentes series entre el 57% y el 100%.<sup>8-10</sup> Una de las principales críticas a la endopielotomía anterógrada es la incapacidad para desplazar un vaso cruzado. Otras desventajas incluyen la necesidad de un tubo de nefrostomía, el riesgo de hemorragia con posibilidad de

### Resumen

La técnica de la endopielotomía con Acucise® se basa sobre el principio de la dilatación e incisión simultánea de una estrechez ureteral bajo control endoscópico sin necesidad de la ureteroscopia. Este procedimiento atrae a muchos urólogos porque es fácil de aprender y puede realizarse como procedimiento ambulatorio con una experiencia endouroológica mínima. La tasa de éxito para las distintas series es de 66% a 84% y la tasa de complicaciones graves en la mayoría de las series es baja (hemorragia, 0 a 4%). El dispositivo Acucise de nueva generación es más pequeño y por lo tanto su inserción es más fácil en ambos sexos. Aunque la endopielotomía con el dispositivo Acucise no iguala la tasa de éxito de la pieloplastia a cielo abierto, sigue siendo preferida por los urólogos como opción terapéutica alternativa en la obstrucción de la unión pieloureteral por su menor tiempo quirúrgico, menor morbilidad, hospitalización más corta y menor costo hospitalario.

**Palabras clave:** obstrucción de la unión pélvico-ureteral, endopielotomía, Acucise

embolización de urgencia, una hospitalización de 2 a 4 días y el hecho de que la endopielotomía repetida tiene una tasa de éxito de sólo 50%.<sup>11</sup>

Marshall<sup>12</sup> describió por primera vez la visualización retrógrada del uréter a través de una fibra óptica en 1964 y no fue hasta 1986 en que Inglis y Tolley realizaron la primera endopielotomía ureteroscópica en una OUPU.<sup>13</sup> Existen muchas variaciones de la endopielotomía ureteroscópica, en las que la incisión puede hacerse con criobisturí, electrocauterio o láser de holmio. En las series más grandes publicadas, el éxito a largo plazo se ha logrado en más del 80% de los casos, con algunas recurrencias tardías.<sup>14</sup> Las ventajas incluyen la falta de necesidad de un tubo percutáneo, morbilidad y estadía hospitalaria mínimas, el tratamiento simultáneo de los cálculos coexistentes (esto es cierto para el abordaje anterógrado) y existe una buena visualización de la unión pieloureteral, que no puede ser tan buena como el abordaje anterógrado.<sup>11</sup> Las desventajas de la endopielotomía retrógrada incluyen una tasa de éxito ligeramente inferior comparada con su análoga a cielo abierto, la incapacidad para pasar el ureteroscopia hasta la región de la estrechez, lo que exige otros procedimientos adicionales; el malestar asociado con el tutor, y la necesidad de un urólogo entrenado que realice el procedimiento con seguridad y precisión.

En un intento por simplificar la endopielotomía, en 1992 Clayman<sup>15</sup>, en asociación con Applied Medical (Rancho Santa Margarita, CA), introdujeron una innovación única:

Recepción: 30/1/2007 - Aprobación: 23/10/2007

Primera edición, [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): 13/11/2007

Enviar correspondencia a: Chandra Shekar Biyani, Department of Urology, Pinderfields General Hospital, Mid Yorkshire Hospitals NHS Trust, WF1 4DG, Wakefield, Reino Unido

un alambre cortante electroquirúrgico de 2.8 cm de longitud y 150 µm de ancho montado sobre un catéter con balón inflable de 8 mm (Acucise®) para efectuar una incisión de la unión pieloureteral bajo control endoscópico. El balón Acucise se puede utilizar tanto para la endopielotomía retrógrada como anterógrada. En este artículo intentamos presentar una revisión crítica de la endopielotomía con Acucise y señalar las indicaciones, su técnica y los resultados.

### Indicación de la endopielotomía

El catéter Acucise está indicado para la incisión retrógrada del uréter y la unión pieloureteral bajo control endoscópico. Todos los pacientes con una obstrucción de la unión pieloureteral pueden ser considerados para el tratamiento de primera línea, especialmente aquellos que presentan comorbilidades y no son apropiados para una anestesia prolongada. También se recomienda en pacientes que no prefieren tener incisión abdominal alguna ni una estadía hospitalaria extendida.

### Contraindicación de la endopielotomía

Se aplican a esta técnica las contraindicaciones generales de la cirugía endourológica y el uso de instrumentos electroquirúrgicos. Estas incluyen infección urinaria, marcapasos permanente, desfibrilador cardíaco implantable, infarto de miocardio reciente (menos de seis meses) y evidencia de diátesis hemorrágica, obstrucción debida a un vaso cruzado, estenosis por procesos malignos, obstrucción extrínseca del uréter, cálculos homolaterales y fibrosis retroperitoneal.

Los pacientes que tienen una anatomía renal o ureteral anormal deben evitar la intervención. La endopielotomía con Acucise no se recomienda para el tratamiento de las estrecheces de más de 2 cm de longitud.

### Técnica de la endopielotomía con Acucise

El procedimiento se lleva a cabo bajo anestesia general con profilaxis antibiótica. Antes, la endopielotomía con Acucise exigía la colocación de una prótesis ureteral interna 6 F o 7 F, una semana antes del procedimiento, que proporcionaba una dilatación pasiva del uréter y facilitaba el pasaje y la colocación del catéter con balón Acucise 13 F así como la colocación posterior de una prótesis de endopielotomía 7 F/14 F. Sin embargo, con el advenimiento de catéteres de menor tamaño (6 F), ya no es necesario. La técnica se realiza bajo control endoscópico. Primero, se realiza un estudio retrógrado para evaluar el sitio y la longitud de la obstrucción (Figura 1). Se hace avanzar un alambre guía semirrígido de 0.88 mm de ancho en el sistema pielocalicial bajo control radioscópico y se hace avanzar el catéter Acucise (6 F y 78 cm de longitud) sobre el alambre guía hasta que los marcadores del balón se encuentran cabalgando sobre el segmento estenótico (Figura 2). Se rota el catéter hasta que el alambre cortante se encuentra en dirección posterolateral y se confirma su posición mediante fluoroscopia con brazo C. Se insufla el balón con 1.0 ml de material de contraste y se vuelve a confirmar la posición mediante la

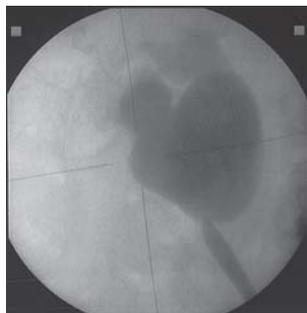


Figura 1. Pielografía retrógrada que muestra un segmento estenótico corto.

prueba fluoroscópica de una muesca en el balón. Existen diferentes tipos de balón que varían desde 10/24 F y una longitud de 4 cm. A continuación se activa el alambre cortante (tamaño de 150 micrones y una longitud de 3 cm) con 75 W (está contraindicada una energía superior a los 100 watts), corte puro



Figura 2. El balón Acucise cabalga sobre la unión pieloureteral estrecha.

(está contraindicada la configuración en coagulación) durante 5 segundos y se insufla simultáneamente el balón hasta 2.2 ml (lo que incluye la insuflación del taponamiento). La hiperinsuflación conduce a una insuficiencia del balón. A continuación, se desinfla el balón, se lo retira y se realiza una pielografía posincisión para confirmar la división de la OUPU. Si no se confirma la extravasación, se vuelve a activar el alambre cortante durante otros 3-5 s. Si se sigue presentando una muesca en el balón luego de dos intentos se debe considerar un tratamiento alternativo de la estenosis; no se recomienda una tercera activación del balón en el mismo sitio. Sin embargo, Biyani y col. comunicaron cinco intentos en su serie.<sup>16</sup> Una vez confirmada la extravasación, se vuelve a ubicar el balón a través del área de incisión y se realiza una insuflación máxima con mantenimiento del taponamiento durante 10 minutos (Figura 3).

Si tiene lugar una hemorragia importante que no puede ser controlada mediante el taponamiento con el balón Acucise 24 F, se intercambia el dispositivo por un balón 30 F (10 mm), que se insufla a través del área de la incisión. Una hemorragia persistente puede requerir la embolización radiológica o procedimientos a cielo abierto. Al concluir el procedimiento, se deja colocada una prótesis endoureteral (14/7 F, 7 F o 6 F) durante 6 semanas. Algunos modelos animales y ensayos en seres humanos no demostraron ventaja alguna de las prótesis endoureterales más grandes<sup>17,18</sup> o que su tiempo de permanencia influya en el resultado de la incisión ureteral endoscópica,<sup>19</sup> aunque la mayoría de los autores recomiendan un período de 4-6 semanas de prótesis endoureteral después de la endopielotomía.

Una vez retirado el tutor endoureteral de la endopielotomía el paciente retorna para control luego de 6 semanas y se repite el urograma intravenoso o un centellograma renal de radionucleidos con lavado con furosemida para confirmar la permeabilidad de la UPU, se realizan nuevos estudios a los 6 y 12 meses y luego de forma anual por un total de 5 años. Es muy importante la posición del alambre cortante para evitar complicaciones hemorrágicas. En la OUPU primaria o las estrecheces ureterales proximales por encima de los vasos ilíacos se debe colocar el alambre cortante en una posición lateral recta. En la OUPU secundaria se recomienda colocar el alambre cortante en una posición posterior recta, siempre que se haya revisado el parte quirúrgico original y no describa una pieloplastia desmembrada con transposición posterior de los vasos cruzados anteriores. Se ha utilizado la ecografía endoluminal (EEL) para determinar vasos cruzados importantes; un estudio reciente de Hendriks y col. mostró que la EEL es más sensible para detectar vasos cruzados que la TC helicoidal y, por lo tanto, el uso de la EEL puede prevenir mejor las complicaciones hemorrágicas. La EEL también puede me-

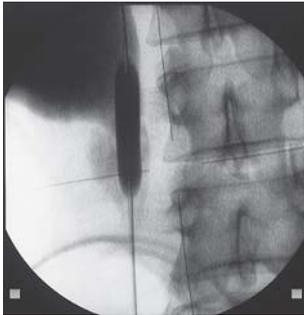


Figura 3. La pielografía retrógrada posterior al procedimiento demuestra la extravasación del contraste.

jorar la tasa de éxito al ayudar a seleccionar el tratamiento correcto. Como es mínimamente invasiva y segura, la EEL combinada con Acucise (u otras técnicas endourológicas posibles, como la incisión con láser de holmio) debe ser la primera elección terapéutica para la estenosis de la UPU.<sup>20</sup>

## Resultados

El catéter balón Acucise (Applied Medical, Rancho Santa Margarita, EE.UU.) fue introducido por Ralph Clayman en 1993 y fue aprobado por la *Food and Drug Administration* ese mismo año.<sup>15</sup> La primera experiencia grande con el dispositivo proviene del grupo de Clayman. Ellos lograron en 66 pacientes una tasa de éxito radiológico del 74%.<sup>15</sup> El ensayo multicéntrico publicado en 1997 por Preminger y col. describió el resultado de 66 endopielotomías con Acucise en 63 pacientes con una tasa de éxito radiológico del 77%.<sup>21</sup> Faerber y col. (32 pacientes, tasa de éxito del 81%) y Galet y col. (38 pacientes, tasa de éxito del 76%) comunicaron resultados similares.<sup>22,23</sup> Sin embargo, la tasa de éxito se mide de modo diferente en distintos estudios. Galet y col. comunicaron una tasa de éxito global del 76%, pero es interesante señalar que sólo el 47% de los pacientes mostraron la desaparición completa de los síntomas y mejoría radiológica.<sup>23</sup>

En otro estudio, Nadler y col. comunicaron una tasa de éxito del 93% con una evaluación objetiva, pero sólo 61% de los participantes tuvieron mejoría sintomática y, de éstos, sólo 36% estaban libres de dolor.<sup>24</sup> Biyani y col. hubieran logrado una tasa de éxito del 61% si se hubieran aplicado los mismos criterios a su serie.<sup>16</sup> Sin embargo, en esta serie sólo se observó una tasa del 45% de éxito clínico y radiológico. La duración media del seguimiento en el mismo estudio fue de 27 meses, lo que indicó que los resultados a mediano plazo son subóptimos.

Lechevier y col. revisaron los resultados de 23 pacientes y comunicaron una tasa de éxito a largo plazo del 75% con un seguimiento mediano de 24 meses.<sup>25</sup>

Varias series (Tabla 1) comunicaron un éxito mayor de la endopielotomía con Acucise en la OUPU secundaria que en la primaria. Las tasas de éxito del tratamiento de la OUPU secundaria son equivalentes o superiores a la endopielotomía anterógrada. En una serie, la eficacia global con el dispositivo Acucise en la OUPU primaria fue del 68%, inferior a la endopielotomía anterógrada.<sup>23</sup> Una hipótesis para esta disparidad es que la formación de cicatrices periureterales asociada con la OUPU secundaria puede limitar la extravasación de orina, mientras que los tejidos periureterales laxos que rodean la OUPU primaria pueden permitir la libre extravasación de orina (lo que puede predisponer a la fibrosis y el fracaso terapéutico posterior) luego de la endopielotomía con Acucise realizada sin un tubo de nefrostomía de drenaje.<sup>29</sup> La regeneración del uréter tiene lugar en un período máximo de 40 días. En un estudio que abarcó 13 pacientes con OUPU, tratados con endopielotomía con Acucise, y controlados durante un período medio de 17 meses, se observó que la recurrencia de la obstrucción tiene lugar durante los 3 primeros meses.<sup>31</sup>

Los pacientes que presentan tanto una hidronefrosis de alto grado como un vaso cruzado responden poco a la endopielotomía y logran permeabilidad radiológica de la OUPU sólo en el 39% de los casos. La tasa de éxito de la endopielotomía en los pacientes con dilatación pielocalicial grave es de alrededor del 60%.<sup>10,32</sup> La presencia de un vaso cruzado es un elemento de predicción más importante del resultado que el grado de hidronefrosis. En efecto, en la serie de Van Cangh y col., la presencia de un vaso cruzado aislado se asoció con un tasa de éxito de tan sólo 42%, independientemente de la presencia o ausencia de hidronefrosis.<sup>32</sup> Van Cangh y otros autores también recomendaron obtener imágenes preoperatorias con arteriografía, EEL o TC helicoidal para identificar pacientes con vasos cruzados; en estos pacientes, puede ser una opción razonable un tratamiento alternativo como la pieloplastia laparoscópica o a cielo abierto.<sup>32,33</sup> Algunos estudios también observaron que una función renal preoperatoria subóptima puede conducir a un mal resultado.<sup>5,16</sup> En el estudio de Biyani y col., la función renal preoperatoria subóptima se correlacionó con un mal resultado quirúrgico. Tres pacientes que tenían una función renal diferencial inferior al 25% experimentaron un fracaso de la endopielotomía, y dos pacientes progresaron hasta la nefrectomía y otro optó por una prótesis endoureteral prolongada.<sup>6</sup> Estos hallazgos sostienen a los

de Gupta y col., que sugirieron que el fracaso terapéutico de la endopielotomía es más probable si la función homolateral es inferior al 25%.<sup>5</sup>

Alrededor del 10.3% al 17.1% de los pacientes finalmente necesitaron una pieloplastia a cielo abierto después del fracaso de la endopielotomía en distintos estudios. La endopielotomía previa no parece tener un impacto importante sobre la pieloplastia a cielo abierto posterior y si bien algunos estudios señalaron la formación de cicatrices peripelvicas y periureterales, esto no pareció haber conducido a una morbilidad quirúrgica importante. El advenimiento de endoscopios de pequeño calibre y el adelanto en las técnicas incisionales convierten en la actualidad al abordaje retrógrado de la OUPU en una opción razonable. La falta de control visual es la desventaja

Tabla 1. Resultado de la endopielotomía con Acucise en distintos grupos.

Series [referencia]	Número total de pacientes	OUPU primaria		OUPU secundaria		Resultado subjetivo (%)	Exito global (%)
		Nº de pacientes	Exito (%)	Nº de pacientes	Exito (%)		
Biyani y col. 2002 <sup>16</sup>	42	34		8		64	45.2
Preminger y col. 1997 <sup>21</sup>	66	52	72	14	100		77
Faerber y col. 1997 <sup>22</sup>	32	27		5		87.5	87.5
Galet y col. 1997 <sup>23</sup>	44	21	68	23	84	47	78
Nadler y col. 1996 <sup>24</sup>	28	23	78	5	100	36	81
Kim y col. 1998 <sup>26</sup>	76	61	75.4	15	86.6		86.6
Pickard y col. 1998 <sup>27</sup>	20	16		4		57	21.4
Koleski y col. 1998 <sup>28</sup>	106	87		20			82
Brito y col. 2002 <sup>29</sup>	30	24	91.6	6	66.7		86.6
Weikert y col. 2005 <sup>30</sup>	24	24	58	0			58

**Tabla 2.** Complicaciones después de la endopielotomía con Acucise de distintos grupos.

Complicaciones	Nº de pacientes	Hemorragia	Hemorragia que requiere transfusión/ embolización/ operación	Lesiones renales y ureterales/ complicaciones	Infección posoperatoria	Malestar/íleo posoperatorio	Problemas relacionados con la prótesis
Gelet y col. 1997 <sup>23</sup>	44	2		3	2		6
Preminger y col. 1997 <sup>21</sup>	66	4					
Cohen y col. 1996 <sup>36</sup>	15		2				
Brooks y col. 1995 <sup>37</sup>	9	1	1				1
Faerber y col. 1997 <sup>22</sup>	32	2	1		2	1	
Willard y col. 1998 <sup>38</sup>	12	2			2		
Biyani y col. 2002 <sup>16</sup>	42				2		2
Brito y col. 2002 <sup>29</sup>	27					3	
Walz y col. 2003 <sup>34</sup>	50	7	4		3	9	6
Kim y col. 1998 <sup>77</sup>	77		5				

más importante del catéter Acucise.<sup>16</sup> Se esperan aún los resultados del seguimiento a largo plazo del Acucise. Walz y col. comunicaron una tasa de éxito global del 74% con un seguimiento medio de 47 meses y 7 (58%) de los 12 pacientes con fracaso de la endopielotomía tenían un pedículo en el polo inferior.<sup>34</sup> Cuando se analizan los resultados de la endopielotomía con Acucise es muy importante definir el éxito como el alivio de los síntomas y la prueba radiológica de un sistema sin obstrucción. Más recientemente se están desarrollando con rapidez otros procedimientos, sobre todo la pieloplastia laparoscópica, que se ha convertido en una alternativa excelente a la pieloplastia a cielo abierto. En una serie que comparó pieloplastia laparoscópica, endopielotomía con Acucise y pieloplastia a cielo abierto en la OUPU, Baldwin y col. comunicaron una tasa de éxito de 94%, 56% y 86%, respectivamente.<sup>35</sup> Aunque los resultados de la pieloplastia laparoscópica son superiores, en los pacientes con Acucise el tiempo quirúrgico, la estadía hospitalaria, el tiempo hasta la ingesta oral y el requerimiento de analgésicos fueron menores que para la pieloplastia laparoscópica. También se ha considerado el uso de láser de holmio-YAG por la ureteroscopia como alternativa de la endopielotomía con Acucise, pero la ureteroscopia con láser no es sencilla y requiere técnicas urológicas avanzadas.

## Complicaciones

Durante el ensayo clínico del catéter con balón Acucise, las complicaciones observadas fueron infección (< 2%), hemorragia moderada sin necesidad de transfusiones (< 3%) y lesión de los vasos ilíacos que requirió cirugía y transfusión (< 2%). La tasa global de complicaciones en los diferentes estudios varió del 3% al 34% y ellas incluyeron urinoma, hemorragia arterial o venosa, avulsión de la UPU y disfunción del catéter, de las cuales la más importante parece ser la lesión vascular (Tabla 2). Walz y col. comunicaron incidentes técnicos en 6 (12%) pacientes du-

rante la intervención (3 casos de rotura del balón) y 7 (14%) incidentes hemorrágicos (5 pedículos polares).<sup>34</sup> Sin embargo, no hubo ninguna conversión a una cirugía a cielo abierto. Hubo 4 (8%) complicaciones perioperatorias importantes, todas hemorrágicas, de éstas, 2 necesitaron embolizaciones radiológicas y una requirió una lumbotomía para controlar la hemorragia. Sólo uno de estos pacientes requirió una transfusión. Se observaron 14 infecciones urinarias, que incluyeron 2 casos de pielonefritis (4%) y un caso de septicemia (2%). Nueve pacientes experimentaron malestar intenso a causa de la doble prótesis en J.<sup>34</sup> Otras complicaciones incluyen infección, espasmos ureterales, formación de tejido cicatricial, dolor en el flanco y dificultad miccional.

## Conclusiones

El Acucise es un procedimiento conceptualmente fácil que se puede realizar de forma ambulatoria con una morbilidad mínima. Además, el dispositivo de última generación es fácil de insertar tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, es muy importante la selección de los pacientes. Los pacientes con OUPU que tienen una dilatación pielocalicial leve y una función renal razonable son los que más se benefician. También es importante contar con una anatomía preoperatoria correcta de vasos cruzados para evitar las complicaciones y el fracaso. Con el advenimiento del ureteroscopio flexible y la capacidad para realizar una incisión de endopielotomía con láser de holmio bajo control visual directo se debe ver aún el uso prolongado del Acucise en el tratamiento de la OUPU.

Además, la pieloplastia laparoscópica también está mostrando excelentes resultados comparables a la pieloplastia a cielo abierto. Sin embargo, a causa de la velocidad del procedimiento, la facilidad y la seguridad global, especialmente en las estrecheces complejas, siempre habrá lugar para este método.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008  
www.siicalud.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. Foley F. New plastic operation for strictures at ureteropelvic junction; report of 20 operations. *J Urol* 38:643, 1937.
2. Anderson J, Hynes W. Retrocaval ureter; case diagnosed preoperatively and treated successfully by plastic operation. *Br J Urol* 21:209, 1949.
3. Scardino PT, Scardino PL. Obstruction of the ureteropelvic junction. In Bergman H, ed: *The Ureter*. New York, Spinger-Verlag, p 697, 1984.
4. O'Reilly PH, Brooman PJ, Mak S, Jones M, et al. The long-term results of Anderson-Hynes pyeloplasty. *BJU International* 87:287-289, 2001.
5. Gupta M, Tuncay OL, Smith A. Open surgical experience after failed endopyelotomy: A 12 year experience. *J Urol* 157:1613-1619, 1997.
6. Wickham JEA, Kellet MJ. Percutaneous pyelolysis. *Eur Urol* 9:122-4, 1983.
7. Badlani G, Eshgi M, Smith AD. Percutaneous surgery for ureteropelvic junction obstruction (endopyelotomy): technique and early results. *J Urol* 135:26-8, 1986.
8. Beckman C, Roth R. Secondary uretero-pelvic junction stricture: percutaneous dilatation. *Radiology* 164:365-7, 1987.
9. Abdel-Hakim A. Endopyelotomy for uretero-pelvic junction obstruction: is long-term stenting mandatory? *J Endourol* 1:265-8, 1987.
10. Danuser H, Ackerman DK, Bohlen D, Studer U. Endopyelotomy for primary ureteropelvic junction obstruction. Risk factors determine the success rate. *J Urol* 159:56-61, 1998.
11. Goldfischer ER, Jabbour ME, Stravodimos KG, Klima WJ. Techniques of endopyelotomy. *Br J Urol* 82:1-7, 1998.
12. Marshall VF. Fiberoptics in Urology. *J Urol* 91:110-4, 1964.
13. Inglis JA, Tolley DA. Ureterscopic pyelolysis for pelviureteric junction obstruction. *Br J Urol* 58:250-2, 1986.
14. Van Cangh PJ, Wilmart JF, Opsomer RJ, Abi-Aad A, et al. Long-term results and late recurrence after endoureteropyelotomy: A critical analysis of prognostic factors. *J Urol* 151:934-937, 1994.
15. Clayman RV. Balloon-facilitated antegrade endopyelotomy. *Contemp Urol* 4:13-6, 28, 109-11, 1992.
16. Biyani CS, Minhas S, Cast JE, Almond DJ, et al. The role of Acucise endopyelotomy in the treatment of ureteropelvic junction obstruction. *Eur Urol* 41:305-10, 2002.
17. Kletscher BA, Segura JW, LeRoy AJ, Patterson DE. Percutaneous antegrade endopyelotomy: Review of 50 consecutive cases. *J Urol* 153:701, 1995.
18. Moon YT, Kerbl K, Pearle MS, Gardner SM, et al. Evaluation of optimal stent size after endourological incision of ureteral strictures. *J Endourol* 9:15-22, 1995.
19. Kerbl K, Chandhoke PS, Figenschau RS, et al. Effect of stent duration on ureteral healing following endoureterotomy in animal models. *J Urol* 150:1302-1305, 1993.
20. Hendriks AJ, Nadorp S, De Beer NA, et al. The use of endoluminal ultrasonography for preventing significant bleeding during endopyelotomy: evaluation of helical computed tomography vs endoluminal ultrasonography for detecting crossing vessels. *BJU Int* 97:786-9, 2006.
21. Preminger GM, Clayman RV, Nakada SY, Babayan RK, et al. A multicenter clinical trial investigating the use of a fluoroscopically controlled cutting balloon catheter for the management of ureteral and ureteropelvic junction obstruction. *J. Urol.* 1997;157:1625-1629, .
22. Faerber GJ, Richardson TD, Farah N, Ohi DA. Retrograde treatment of ureteropelvic junction obstruction using the ureteral cutting balloon catheter. *J Urol* 157:454-458, 1997.
23. Galet A, Combe M, Ramackers JM, Ben Rais N, et al. Endopyelotomy with the Acucise cutting balloon device. Early clinical experience. *Eur Urol* 31:389-393, 1997.
24. Nadler R, Rao G, Pearle M, Nakada SY, Clayman RV. Acucise endopyelotomy: Assessment of long-term durability. *J Urol* 156:1094-1098, 1996.
25. Lechevallier E, Eghazarian C, Ortega J, et al. Retrograde acucise endopyelotomy: Long-term results. *J Endourol* 13:575-580, 1999.
26. Kim FJ, Herrell SD, Jahoda AE, Albala DM. Complications of acucise endopyelotomy. *J Endourol* 12:433-436, 1998.
27. Pickard R, Murthy LNS, Ramsden PD. Treatment of pelvi-ureteric junction obstruction using the Acucise device. *J Endourol* 12:211, 1998.
28. Koleski F, Jahoda A, Kim F, Albala D. Cutting balloon endopyelotomy: Experience in 107 procedures. *J Endourol* 12(Suppl 1):S130 [abstract 3-5], 1998.
29. Brito AH, Mitre AI, Arap S. Endopyelotomy with the Acucise catheter. *Int Braz J Urol* 28:302-9, 2002.
30. Weikert S, Christopher F, Muller M, et al. Acucise endopyelotomy: A technique with limited efficacy for primary ureteropelvic junction obstruction in adults. *International Journal of Urology* 12:864-8, 2005.
31. Gill HS, Liao JC. Pelvi-ureteric junction obstruction treated with acucise retrograde endopyelotomy. *Br J Urol* 82:8-11, 1998.
32. Van Cangh PJ, Nesa S, Galeon M, Tombal B, et al. Vessels around the ureteropelvic junction: Significance and imaging by conventional radiology. *J Endourol* 10:111-119, 1996.
33. Nakada SY, Wolf JS, Brink JA, et al. Retrospective analysis of the effect of crossing vessels on successful retrograde endopyelotomy outcomes using spiral computerised tomography angiography. *J Urol* 159:62-65, 1998.
34. Walz J, Lecamus C, Lechevallier E, Barriol D. Complications of Acucise endopyelotomy. *Prog Urol* 13:39-45, 2003.
35. Baldwin DD, Dunbar JA, Parekh DJ, Wells N. Single-center comparison of laparoscopic pyeloplasty, Acucise endopyelotomy, and open pyeloplasty. *J Endourol* 17:155-60, 2003.
36. Cohen T, Gross M, Preminger G. Long-term follows up of acucise incision of ureteropelvic junction obstruction and ureteral stricture. *Urology* 47:317-23, 1996.
37. Brooks JD, Kavoussi LR, Preminger GM, Schuessler WW, Moore RG. Complications of open and endourological approaches to the obstructed ureteropelvic junction. *Urology* 46:791-795, 1995.
38. Willard TB, Williams C, Krishnan R, Carson CC. Acucise endopyelotomy: A successful therapeutic intervention in the treatment of ureteropelvic junction obstruction. *Tech Urol* 4:118-123, 1998.

# Umbrales para las clases específicas de carcinógenos genotóxicos. Nueva estrategia para la categorización de la carcinogenicidad de las sustancias químicas

*Thresholds for specific classes of genotoxic carcinogens: a new strategy for carcinogenicity categorisation of chemicals*



Jan Georg Hengstler, Columnista Experto de SIIC

Head of Centre for Toxicology, Zentrum für Toxikologie, Institut für Rechtsmedizin und Rudolf Boehm Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Leipzig, Leipzig, Alemania

Hermann M. Bolt, Prof. Dr, Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund, Dortmund, Alemania

Gisela H Degen, Prof. Dr, Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund, Dortmund, Alemania

Heidi Foth, Prof. Dr, Institut für Umwelttoxikologie der Universität Halle-Wittenberg, Halle, Alemania

Matthias Hermes, Zentrum für Toxikologie, Institut für Rechtsmedizin und Rudolf Boehm Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Leipzig, Leipzig, Alemania

## Abstract

*The general principle of the sequence of events that finally lead to cancer after exposure to genotoxic carcinogens has become increasingly clear. This helps to understand the parameters that influence the shape of the dose effect curve for carcinogenesis, including metabolic activation and inactivation of carcinogens, DNA repair, cell cycle control, regenerative proliferation, apoptosis, oncogene-induced senescence and control by the immune system. A linear dose response relationship with no observable threshold seems to be a conservative but adequate description for the carcinogenic activity of many genotoxic carcinogens, such as for instance aflatoxin B1. However, some linear extrapolation models connecting the high-level risk to the zero intercept have resulted in wrong predictions. In this review we demonstrate that vinyl acetate is an example of a carcinogen acting by a threshold mechanism. In tissues of contact vinyl acetate is converted to acetic acid and acetaldehyde. Only when threshold levels are achieved critical steps in the mechanism that ultimately leads to cancer become active, namely pH reduction of more than 0.15 units leading to cytotoxicity, damage to DNA and regenerative proliferation. In this review we present a new system of carcinogen categorisation taking into account that carcinogens may act by threshold mechanisms.*

**Key words:** aflatoxin B1, vinyl acetate, regenerative proliferation, carcinogen classification, linear no-threshold model

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

## Resumen

Cada vez está más claro el principio general de la secuencia de acontecimientos que finalmente conducen al cáncer después de la exposición a carcinógenos genotóxicos. Esto ayuda a conocer los parámetros que influyen en la forma de la curva dosis-efecto para la carcinogénesis, que incluyen activación e inactivación metabólica de carcinógenos, reparación del ADN, control del ciclo celular, proliferación regenerativa, apoptosis, senescencia inducida por oncogenes y control por el sistema inmunitario. Una relación lineal dosis-respuesta sin umbral observable parece ser una descripción conservadora pero adecuada para la actividad carcinógena de muchos carcinógenos genotóxicos, por ejemplo, la aflatoxina B1. Sin embargo, algunos modelos de extrapolación lineal que conectan el riesgo de alto nivel a la intersección en el cero han conducido a predicciones erróneas. En esta revisión se demuestra que el acetato de vinilo es un ejemplo de carcinógeno que actúa a través de un mecanismo de umbral. En los tejidos de contacto, el acetato de vinilo es convertido en ácido acético y acetaldehído. Sólo cuando se alcanzan las concentraciones umbral se activa el mecanismo que finalmente conduce al cáncer, es decir una reducción del pH mayor de 0.15 unidad que conduce a citotoxicidad, daño del ADN y proliferación regenerativa. En esta revisión se presenta un nuevo sistema de categorización de los carcinógenos que tiene en cuenta que pueden actuar por mecanismos de umbral.

**Palabras clave:** aflatoxina B1, acetato de vinilo, proliferación regenerativa, clasificación de los carcinógenos, modelo lineal sin umbral

## ¿Existen umbrales para los carcinógenos genotóxicos?

Una estrategia conservadora de la evaluación del riesgo carcinógeno es conectar el riesgo de alto nivel a la inter-

Recepción: 28/4/2006 - Aprobación: 15/11/2006

Primera edición, [www.siic.info](http://www.siic.info): 2/7/2007

Enviar correspondencia a: Jan Georg Hengstler, Zentrum für Toxikologie, Institut für Rechtsmedizin und Rudolf Boehm Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Leipzig, D-04107, Leipzig, Alemania  
jan.hengstler@medizin.uni-leipzig.de

sección del cero y definir la pendiente de la línea como un coeficiente de riesgo para los carcinógenos por unidad de dosis.<sup>1</sup> Aunque esta técnica puede ser adecuada para muchos carcinógenos, en algunos casos este tipo de cálculo puede conducir a conclusiones poco razonables. Se ha presentado un ejemplo provocador relacionado con la radiación ionizante:<sup>1</sup> asumamos que todo ser humano sobre la Tierra agrega una elevación de 3 cm a sus zapatos. El incremento resultante en la dosis de rayos cósmicos,

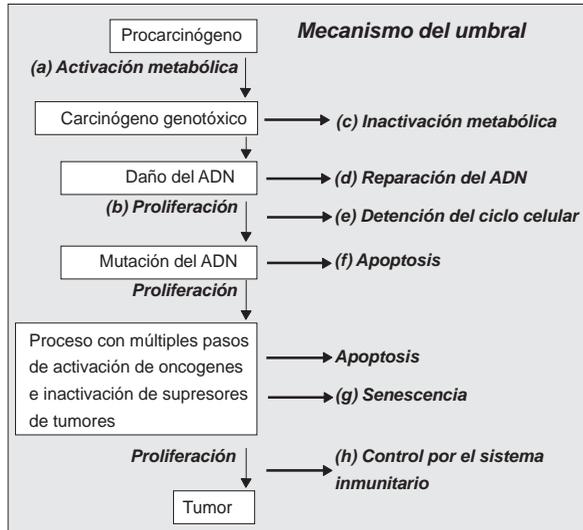


Figura 1. Proceso de múltiples pasos de la carcinogénesis química y posibles mecanismos de umbral (seguridad contra fallos).

que se duplica por cada 2 000 m de altitud, es extremadamente pequeño, pero multiplicado por la población de la Tierra conduce a una dosis que produce cáncer aproximadamente en 30 000 individuos en 50 años. Aunque la matemática de este ejemplo es correcta, legítimamente nunca hubiera sido aceptada como base científica para prohibir los zapatos altos. El modelo de extrapolación lineal (inaceptable) del riesgo de radiación sólo representa uno de varios ejemplos que muestran que el dogma basado sobre la presunción de "ausencia de umbral" para los carcinógenos genotóxicos no es verdadero en todos los casos.

Estas consideraciones estimularon la opinión contraria a la presunción de ausencia de umbral y se publicaron varios puntos de vista que incitan a la reflexión, por ejemplo: "El modo actual de extrapolar los efectos de las dosis altas a las dosis bajas es erróneo tanto para las sustancias químicas como para la radiación. Existen niveles seguros de exposición. Se ha atemorizado innecesariamente y engañado al público, y se han malgastado miles de millones de dólares",<sup>2</sup> o "Los efectos tóxicos de las dosis de alto riesgo a menudo no se presentan con bajas dosis ... lo último que queremos hacer ... es utilizar nuestros recursos limitados para proteger a las personas de cosas que son inofensivas".<sup>3</sup> Estos ejemplos demuestran la controvertida discusión sobre la evaluación de los riesgos de las exposiciones de bajo nivel. Las técnicas para reducir la exposición pueden costar miles de millones de euros. Por otra parte, se justifica realizar muchos esfuerzos si las exposiciones de bajo nivel son carcinógenas. Esto demuestra la considerable relevancia de los sistemas de clasificación y extrapolación de los carcinógenos.

Se discuten en todo el mundo los sistemas existentes de clasificación de los carcinógenos.<sup>4</sup> En Europa, los debates se han centrado en el sistema actual de clasificación de la Unión Europea. La *Labelling Guide* de la Unión Europea distingue tres categorías de carcinógenos humanos, animales y presuntos, respectivamente.<sup>5</sup> Este sistema fue introducido a comienzos de la década de 1980. La "MAK Commission" emitió nuevas recomendaciones para distinguir entre cinco grupos de carcinógenos probados y presuntos en lugar de tres.<sup>6</sup> Algunos conceptos publicados en años recientes sugieren además distinciones críticas entre carcinógenos con tipos diferentes de umbral para la categorización y sin ellos.<sup>7-9</sup> En esta revisión se presentan los argumentos que subyacen a estas distinciones.

## Mecanismos de umbral y de seguridad contra fallos

Cada vez es más claro el principio general de la secuencia de acontecimientos que finalmente conducen al cáncer después de la exposición a carcinógenos genotóxicos (Figura 1). Esto ayuda a conocer los parámetros que influyen en la forma de la curva dosis-respuesta para la carcinogénesis. La ausencia de *activación metabólica* [Figura 1 (a)] de un procarcinógeno en algunas especies animales conduciría a un mecanismo para una exclusión perfecta de su acción carcinógena en esa especie. Un ejemplo bien conocido es la amina heterocíclica 2-amino-3,8-dimetilimidazo[4,5-f]quinoxalina (MeIQx) derivada de los alimentos.<sup>10,11</sup> La MeIQx es un carcinógeno colónico en los seres humanos y los roedores pero no en macacos.<sup>10,11</sup> La resistencia del macaco se debe a la ausencia de actividad de la CYP1A2 que es responsable de la activación metabólica de MeIQx en seres humanos y roedores. El siguiente paso en el camino hacia el cáncer que influye en la forma de la curva dosis-respuesta es la *inactivación metabólica* [Figura 1 (c)] de carcinógenos genotóxicos. Un ejemplo bien conocido es la detoxificación del metabolito activado de la aflatoxina B1 (aflatoxina B1-8,9-óxido) por las glutatión S-transferasas de clase alfa. Como se sabe que varias cepas de ratones tienen actividades mayores en la conjugación de aflatoxina B1-8,9-óxido glutatión que las ratas y los seres humanos, los ratones son más resistentes en varios órdenes de magnitud a la carcinogénesis hepática inducida por aflatoxina B1 comparados con las especies susceptibles del hombre y la rata.<sup>12-14</sup> Se sabe que

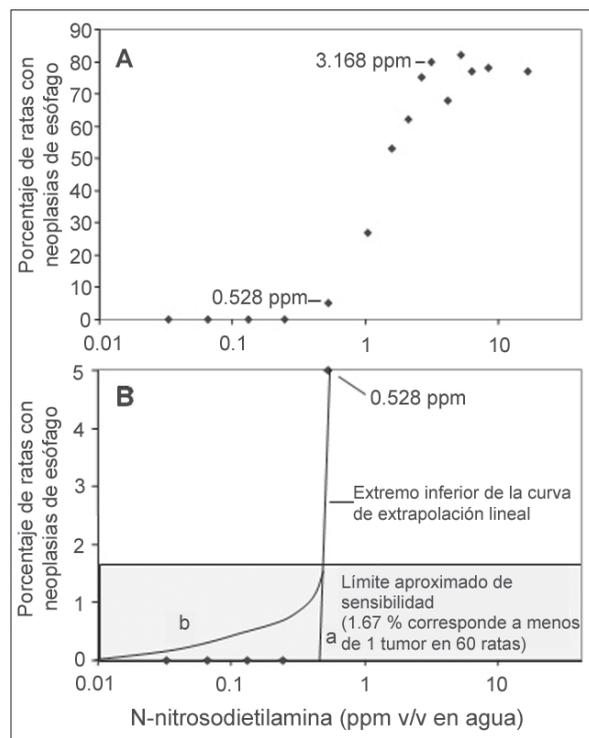


Figura 2. A. Relación dosis-respuesta entre cáncer de esófago en ratas Wistar macho y exposición a N-nitrosodietilamina (NDEA) en el agua bebibible que comenzó a las 6 semanas de edad y continuó durante toda la vida. El número inicial de ratas fue de 240 para los controles y de 60 para cada grupo de dosis. Los datos fueron tomados de la referencia 22 y graficados según la referencia 23. Al contrario de Waddell, que calculó "moléculas de N-nitrosodietilamina/kg/día", nosotros graficamos "ppm en agua bebibida" en la abscisa, porque no comparamos diferentes sustancias en este artículo. B. Posibles formas de la curva que se muestra en la figura 2A para dosis menores de 0.528 ppm. La ausencia de ratas con cáncer de esófago en los grupos con bajas dosis no garantiza un riesgo igual a cero, dado que el número de animales por grupo de dosis es sólo n = 60. Por lo tanto, es imposible predecir la forma de la curva por debajo del límite indicado de sensibilidad, utilizando los datos obtenidos del estudio de Peto.

la *reparación del ADN* [Figura 1 (d)] protege contra la fijación del daño del ADN en la cadena de ADN recién sintetizada como mutaciones hereditarias y genera así la situación de una carrera entre la reparación y la síntesis de ADN dependiente de la proliferación [Figura 1 (b)]. En general se acepta que la reparación del ADN puede reducir la incidencia de tumores. La *detención del ciclo celular* [Figura 1 (e)] puede ser inducida como consecuencia del daño del ADN o de la interferencia con la transducción de señales en las células blanco. Los bajos niveles de un carcinógeno pueden incluso disminuir la progresión del ciclo celular por debajo de las velocidades basales.<sup>15,16</sup> Dado que bajo circunstancias específicas la influencia protectora de la reducción de la división celular puede ser más fuerte que la influencia perjudicial del aumento del daño del ADN, la combinación de ambos efectos puede conducir a una disminución de la incidencia de tumores. Los niveles más altos de la misma sustancia aumentan la progresión del ciclo celular debido a citotoxicidad y proliferación celular regenerativa, lo que conduce a un aumento de la incidencia tumoral. En consecuencia, puede presentarse una curva dosis-efecto con forma de J. Este mecanismo se observó con los carcinógenos no genotóxicos como TCDD<sup>17</sup> o ácido cafeico;<sup>15,18</sup> pero también ha sido postulado para los carcinógenos genotóxicos, como el 2-acetilaminofluoreno y la radiación ionizante. Es probable que la progresión del ciclo celular y la *proliferación* regenerativa [Figura 1 (b)] representen los parámetros clave más relevantes relativos a los mecanismos de umbral.

Debido a la ausencia de fijación del daño del ADN como mutación estable en una cadena hija de ADN recién sintetizada, una sustancia genotóxica no podrá inducir tumores en los tejidos que no proliferan. Por ejemplo, la capacidad proliferativa extremadamente baja de los cardiomiocitos protege a este tipo celular de la carcinogénesis, aun cuando las sustancias genotóxicas induzcan daño del ADN en los cardiomiocitos. Por otra parte, una sustancia genotóxica producirá tumores con una probabilidad extremadamente alta cuando se induzca en un tejido blanco tanto el daño del ADN como la proliferación celular. La situación se torna difícil cuando una dosis dada de una sustancia induce daño del ADN, pero no citotoxicidad ni

**Tabla 1.** Categorización de los carcinógenos (tomado de referencia 7). Se clasificaron los carcinógenos seleccionados según los grupos definidos en la Figura 3.

<b>A. Sin umbral, se aplica el modelo lineal sin umbral</b> Radiación ionizante, cloruro de vinilo, 4-aminobifenilo (4-ADP). Dietilnitrosamina (DEN), acetaminofluoreno (AAF), aflatoxina B1 (AFB1), NNK
<b>B. Modelo lineal sin umbral como presunción por defecto</b> Acrlonitrilo, acrilamida, arsénico
<b>C. Umbral práctico</b> Formaldehído, acetato de vinilo
<b>D. Umbral perfecto</b> TCDD y otros promotores de tumores, venenos del huso mitótico, venenos de la topoisomerasa II, hormonas

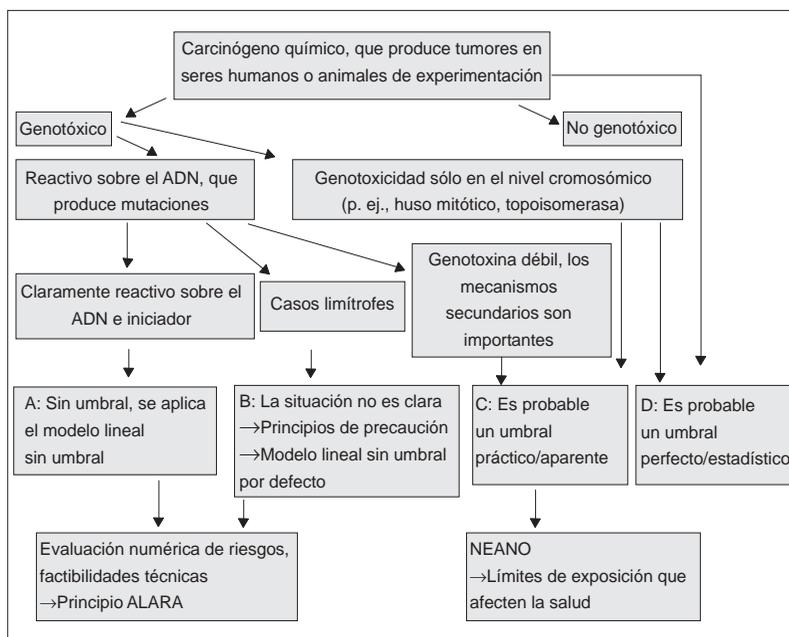
regeneración celular proliferativa. En este caso, el resultado puede depender de la proliferación basal del tejido relevante. Las células de proliferación rápida de la médula ósea o las células de las criptas del colon correrán alto riesgo de transformación neoplásica. Por otra parte, en las células que tienen una proliferación basal relativamente baja, como las del epitelio olfatorio, el período de latencia hasta la carcinogénesis puede exceder la expectativa de vida.<sup>19</sup> Son de gran interés las sustancias genotóxicas en las cuales la inducción de proliferación regenerativa y la genotoxicidad actúan a través de un proceso de umbral. La *apoptosis* [Figura 1 (f)] y el control de las células que han sufrido transformación neoplásica por el *sistema inmunitario* [Figura 1 (h)] son otros mecanismos que influyen en la forma de la curva dosis-efecto.

Las células pueden sufrir apoptosis como consecuencia del daño del ADN inducido por las dosis relativamente altas. No existen dudas de que este proceso puede reducir las tasas de tumores. Sin embargo, se sabe poco sobre la eficiencia de los mecanismos apoptóticos en bajas dosis y si la apoptosis puede conducir a umbrales de carcinogénesis. Un mecanismo umbral descubierto recientemente es la *senescencia inducida por oncogenes* [Figura 1 (g)].<sup>20,21</sup> La expresión de oncogenes (por ejemplo: HER2 o RAS) puede conducir a un fenómeno denominado senescencia inducida por oncogenes, en el que las células no responden a estímulos mitógenos. Este fenómeno representa un programa anticarcinógeno innato durante la tumorigénesis. Se ha propuesto un modelo de múltiples pasos de

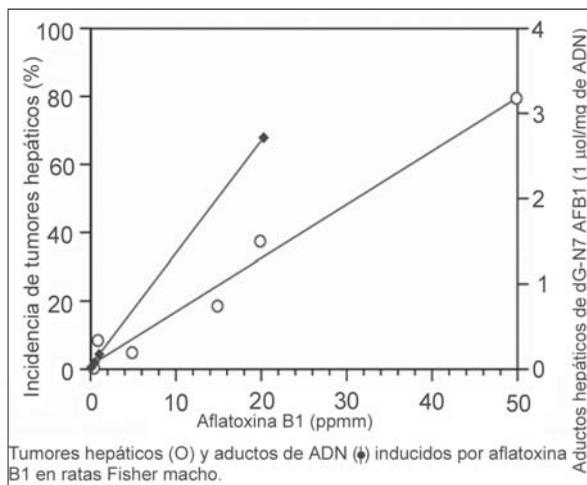
transformación maligna en el que es necesario que las lesiones secundarias saltean este mecanismo primario de seguridad contra fallas. Considerando la complejidad de los mecanismos que pueden introducir umbrales prácticos o perfectos, queda claro que la evaluación del riesgo de las sustancias genotóxicas no es fácil, pero tampoco imposible.

### Incertidumbre a causa del número limitado de animales en los estudios de carcinogenicidad

En general, los estudios de carcinogenicidad en animales no permiten analizar la forma de la curva dosis-respuesta para las dosis bajas de importancia en la exposición humana. Esto puede ser ilustrado por el bien conocido estudio de dosis-respuesta de Peto y col., donde se expuso a 4 080 ratas Wistar durante toda la vida

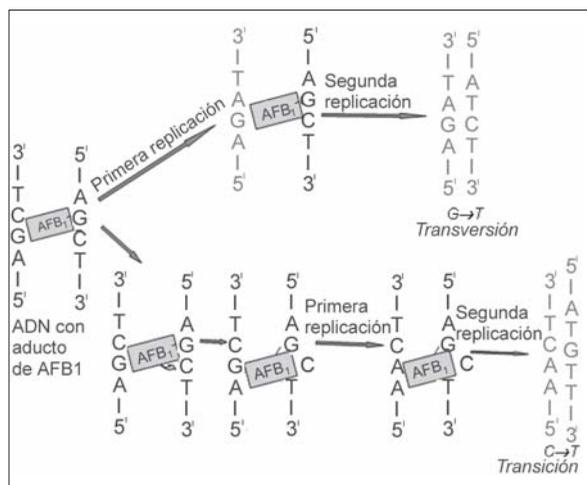


**Figura 3.** Propuesta de un gráfico de flujo para la categorización de los carcinógenos (tomado de la referencia 7).



**Figura 4.** Tumores hepáticos  $\circ$  y aductos  $\bullet$  inducidos por aflatoxina B1. Se expuso a ratas Fisher macho a cinco dosis de aflatoxina B1 entre 1 y 5 ppm en agua bebibible durante 24 meses para analizar la incidencia de tumores. Se midieron los aductos de ADN después de 8 semanas de administración continua de AFB1 en agua bebibible.<sup>24,25</sup>

a 15 dosis de N-nitrosodietilamina (NDEA) en el agua potable.<sup>22</sup> Se realizó un gráfico del  $\log_{10}$  de la dosis (o el  $\log_{10}$  de la concentración en el agua potable [Figura 2B]) en función de la respuesta carcinógena (expresada como el porcentaje de animales que tenían tumores) en la línea de ordenadas.<sup>23</sup> Los datos sobre los tumores para concentraciones de NDEA en agua potable entre 0.528 y 3.168 ppm parecen ser lineales con un coeficiente de correlación de 0.993 para el ajuste lineal (Figura 2A<sup>23</sup>). Si se asume que la pendiente de la curva observada entre 0.528 y 3.168 ppm no cambia con las concentraciones más bajas, la curva cortaría la abscisa en  $10^{17.1}$  moléculas de NDEA/kg/día (<sup>23</sup>; ajuste lineal con  $r = 0.993$ ). Sin embargo, es necesario considerar que el ejemplo que se muestra en la figura 2 es una extrapolación a dosis muy por debajo del "nivel de efecto mínimo observado" de 0.528 ppm. Como sucede con todos los tipos de extrapolación, se desconoce el ries-



**Figura 5.** El metabolito activo de la aflatoxina B1, aflatoxina B1-8,9-óxido, induce eficientemente dos tipos de mutación (transversión G1T y transición C1T) como resultado del aducto de AFB1-N7-guanina (8,9-dihidro-8-(N7-guanil)-9-hidroxi-aflatoxina) B1. (panel superior) Las transversiones G1T están dirigidas al sitio original del aducto. Se identificaron estas transversiones G1T en el gen supresor de tumores p53 en la tercera posición del codón 249 (AGG) aproximadamente en el 50% de todos los carcinomas hepatocelulares examinados provenientes de seres humanos expuestos a AFB1<sup>31,32</sup> (panel inferior). La transición C1T tiene lugar en la cara 5' de la guanina modificada (panel inferior). La porción AFB1 del aducto AFB1-N7-Gua se intercala sobre la cara 5' de guanina. En consecuencia, la base 5' del aducto (una citosina, en la figura) puede rotar fuera de la hélice, lo que conduce a la inserción de adenina desde el aducto AFB1, y finalmente da por resultado una transición C1T. Se identificaron estas transiciones C1T en el codón 12 del oncogén c-ki-ras de los carcinomas hepatocelulares de la rata.<sup>8</sup>

go real de los tumores asociado con dosis por debajo del "nivel de efecto mínimo observado". Esto se ilustra en la figura 2B, que muestra dos posibilidades (de muchas) para la curva dosis-respuesta en el intervalo de bajas dosis: (I) la curva continúa linealmente (curva a), lo que conduce a un umbral perfecto, (II) la forma de la curva cambia con dosis por debajo de 0.528, lo que conduce a un mecanismo sin umbral (curva b). El hecho de que no se observaran tumores con dosis de NDEA de 0.033, 0.066, 0.132 y 0.264 ppm no elimina esta incertidumbre. Es difícil detectar un porcentaje menor del 0.05% de animales con tumores ya que se expuso a 60 ratones en cada grupo, dado que  $60 \times 0.5 / 100 = 0.3$  animales, habitualmente lleva a que no se observe ningún tumor (si bien el porcentaje real es mayor de cero). Esto demuestra una limitación de este tipo de experimentos con roedores: será difícil obtener datos útiles para las dosis más bajas, porque es casi imposible obtener fondos para realizar experimentos con 600 o incluso 6 000 animales por grupo de dosis.

### Nuevo clasificación de los carcinógenos

Los conceptos publicados en años recientes sugieren una diferenciación entre carcinógenos con distintos tipos de umbral y sin ellos, lo que conduce a cuatro grupos básicos de carcinógenos químicos (<sup>7,9</sup>; Figura 3; tabla 1).

A. Carcinógenos genotóxicos sin umbral; para la evaluación del riesgo con bajas dosis parece apropiado el modelo lineal sin umbral. Las normas pueden basarse sobre el principio ALARA (del inglés "as low as reasonably achievable", tan bajo como sea razonablemente alcanzable), la factibilidad técnica y otras consideraciones socio-políticas.

B. Carcinógenos genotóxicos en los cuales no se puede sostener de modo suficiente la existencia de un umbral; en estos casos se utiliza el modelo lineal sin umbral como presunción por defecto, sobre la base del principio de precaución.

C. Carcinógenos genotóxicos para los cuales los estudios sobre mecanismos o toxicinética sostienen un umbral práctico; los límites de exposición que afecten la salud pueden basarse en el Nivel de Efectos Adversos No Observados (NEANO) establecido.

D. Carcinógenos no genotóxicos y carcinógenos no reactivos al ADN; en estos compuestos un umbral perfecto se asocia con un NEANO y se deben derivar límites de exposición basados sobre la salud.

La Tabla 1 recopila algunas sustancias químicas que han sido categorizadas según estos criterios. En este esquema tienen fundamental importancia especialmente las distinciones entre los grupos B y C-D, porque es necesario reducir tanto como sea factible los carcinógenos del grupo B, mientras que limitar la exposición es suficiente para los carcinógenos de los grupos C y D. Obviamente, la nueva estrategia de categorización de los carcinógenos requiere el conocimiento detallado de los mecanismos tóxicos. Se demostrará con dos ejemplos, la aflatoxina B1 y el acetato de vinilo.

### Aflatoxina B1

La aflatoxina B1 (AFB1) es un potente hepatocarcinógeno humano. Es un representante típico de la clase de carcinógenos que muestran una relación dosis-respuesta lineal en el intervalo de baja dosis. Por ejemplo, un estudio de 24 meses de duración con ratas Fisher macho expuestas a cinco dosis entre 1 y 50 ppm (partes por mil millones) en agua bebibible condujo a una curva dosis-respuesta lineal y la incidencia de tumores hepáticos es del 80% en la dosis

máxima (Figura 4;<sup>24,25</sup>). El aumento lineal de los tumores hepáticos se corresponde bien con la inducción también lineal del principal aducto de ADN (dG-N7-AFB1) formado por la AFB1 (Figura 4;<sup>26</sup>). Por supuesto, no se puede excluir que se podría observar un umbral para dosis menores que aquellas utilizadas en los experimentos que se muestran en la Figura 4. Sin embargo, a menos que contemos con datos se debe utilizar el modelo más conservador para evaluar el riesgo de la AFB1, que es una extrapolación lineal de la curva dosis-respuesta sin ningún umbral observable.

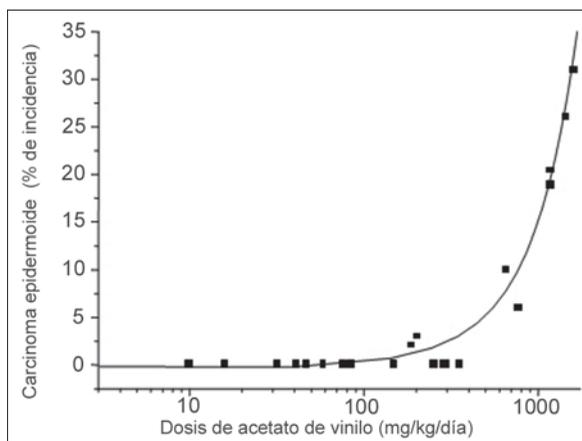
La AFB1 requiere la conversión metabólica a AFB1 ex-8,9-epóxido para producir el daño del ADN.<sup>8,27</sup> En los seres humanos la AFB1 es activada primariamente por CYP3A4 y CYP1A2. El AFB1 epóxido reacciona con guanina y da por resultado 8,9-dihidro-8-(N7 guanil)-9-hidroxi-aflatoxina B1 (AFB1-N7-Gua) como principal aducto de ADN. El anillo imidazol con carga positiva de la molécula resultante facilita la despurinización, lo que conduce a un sitio apurínico. Como alternativa, el anillo imidazólico de AFB1-N7-Gua se abre para formar la formamidopirimidina AFB1 (AFB1-FAPY) estable. La AFB1-N7-Gua inicial, la AFB1-FAPY y el sitio apurínico representan precursores probables de los efectos mutagénicos de AFB1. El aducto AFB1-N7-Gua inicial es extremadamente eficiente para inducir mutaciones<sup>28</sup> (Figura 5).

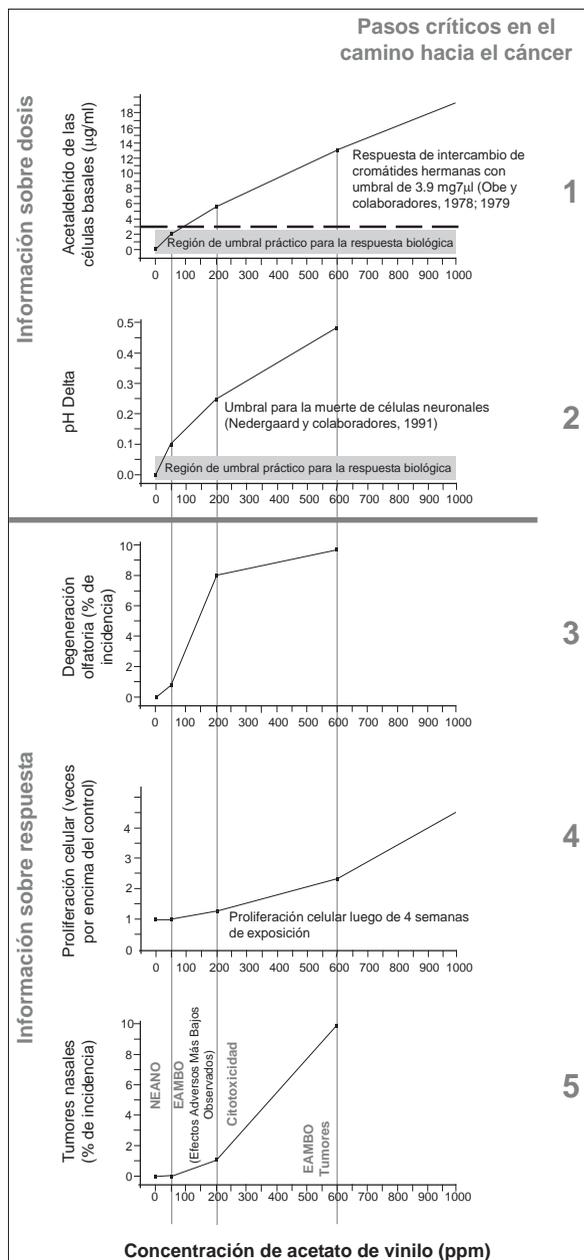
En conclusión, la aflatoxina B1 (AFB1) es clasificada como un carcinógeno clase A (Figura 3), dado que (I) AFB1 es genotóxica, (II) induce mutaciones, (III) es carcinógena sin mecanismos de umbral obvios. Como consecuencia práctica, parecen justificados los esfuerzos importantes para reducir la exposición humana a la AFB1 tanto como sea razonablemente alcanzable.

### Acetato de vinilo

Uno de los ejemplos mejor estudiados de un carcinógeno del grupo C es el acetato de vinilo (AV). El AV es genotóxico porque induce aberraciones cromosómicas, enlaces cruzados entre proteínas del ADN e intercambios de cromátides hermanas.<sup>8,29</sup> Sin embargo, el AV no produce mutaciones en los sistemas de prueba bacterianos ni de mamíferos. Algunos datos provenientes de bioensayos muestran que el AV es carcinógeno en ratas y ratones por vía oral, y en ratas por vía inhalatoria. Después de la exposición oral, los únicos tumores que se asociaron claramente con exposición al AV fueron los del aparato digestivo superior localizados en cavidad oral, esófago y estómago anterior. La incidencia tumoral disminuye desde la cavidad oral hasta el estómago anterior. Esta característica parecería asociarse más apropiadamente con un carcinógeno por sitio de contacto. Sin embargo, todas las respuestas carcinógenas se expresan con niveles de dosis muy altas que exceden las definiciones estándar de Dosis Máxima Tolerada (DMT), es decir la dosis más alta de una sustancia química que al ser administrada a un grupo de animales de prueba no aumenta la tasa de mortalidad durante un estudio prolongado. La capacidad de respuesta de ratas y ratones es similar cuando la dosis se expresa en forma de mg/kg/día. Cuando se grafican los datos en conjunto puede observarse que existe un quiebre en la curva dosis-respuesta (Figura 6). Después de la exposición inhalatoria, el AV produjo tumores nasales en ratas, pero no en ratones. La carcinogenicidad sólo se observó con dosis muy altas.

La exposición de los tejidos al AV, en el sitio de contacto, conduce a la conversión metabólica a ácido acético y acetaldehído, que es catabolizado por las carboxilesterasas





**Figura 8.** Modelo dosis-respuesta en las células basales del epitelio olfatorio, las células progenitoras del cáncer nasal. El panel 1 muestra la concentración en estado de equilibrio predicha en las células basales en relación con las dosis *in vitro* que producen intercambios de cromátides hermanas. El panel 2 muestra los cambios de pH<sub>i</sub> predichos en el epitelio olfatorio en relación con los cambios en el pH<sub>i</sub> que son citotóxicos para las células neuronales *in vitro*. La reducción del pH<sub>i</sub> es el paso crítico que conduce a citotoxicidad. El panel 3 muestra la degeneración olfatoria en ratas como criterio de valoración de citotoxicidad. En los paneles 4 y 5 se presenta la proliferación de las células basales y la incidencia de tumores nasales en ratas. Se observa degeneración olfatoria (citotoxicidad) en 200 ppm. Como los niveles de acetaldehído se encuentran sólo ligeramente por encima del umbral, no existe ninguna respuesta tumoral importante. En 600 ppm se exceden todos los umbrales, aumenta significativamente la proliferación celular y se observa una incidencia importante de tumores nasales.

traciones que podrían causar efectos tóxicos. Los tejidos pueden adaptarse a la exposición al ácido acético y al acetaldehído sin efectos adversos hasta cierto nivel de ex-

posición. Esto es compatible con la exposición conocida de los tejidos a ácido acético y acetaldehído endógenos. Se sabe que el acetaldehído es un componente natural del cuerpo y un subproducto metabólico del metabolismo de la treonina.<sup>8</sup> Existen concentraciones basales de acetaldehído de aproximadamente 0.3 µg/ml en sangre. Por lo tanto, parece razonable que la exposición al AV que conduce a niveles tisulares de acetaldehído por debajo de los niveles basales en la sangre o los tejidos también se encuentre por debajo de los umbrales biológicos. El umbral para la reducción del pH<sub>i</sub> (causado por el metabolito del AV ácido acético) que no induce citotoxicidad *in vitro* es de 0.15 unidad de pH.<sup>30</sup> La reducción del pH con una concentración de 1 ppm de AV está muy por debajo de 0.15 unidad de pH.

Cuando se alcanzan niveles críticos de exposición a ácido acético y acetaldehído se exceden los umbrales y se activan pasos críticos en el mecanismo que finalmente conducen al cáncer (Figura 8). El modelo PBPK predice que, en la rata, la exposición del tejido olfatorio nasal a 50 ppm de AV conduce a una reducción de 0.08 unidad en el pH<sub>i</sub> y una concentración de acetaldehído en las células basales de 1.7 µg/ml. Cincuenta ppm de AV es un NEANO y la reducción del pH y los niveles de acetaldehído en las células basales se encuentran por debajo de sus umbrales. A medida que el nivel de la dosis aumenta hasta 200 ppm, se predice una reducción del pH<sub>i</sub> de 0.25 unidad de pH y se produce citotoxicidad como la degeneración olfatoria (Figura 8; paso 3). Sin embargo, la respuesta de la proliferación celular a 200 ppm es débil (paso 4). Con 600 ppm los niveles de acetaldehído están muy por encima del umbral en 12.4 µg/ml (paso 1), se predice una reducción considerable del pH<sub>i</sub> en 0.49 unidad de pH (paso 2), aumenta mucho la degeneración olfatoria (paso 3) y la proliferación de las células basales es mayor de 2 veces la de los controles (paso 4). Con 600 ppm, todos los pasos críticos del mecanismo de carcinogénesis se encuentran activos y ahora se observa un aumento estadísticamente significativo de la tasa de tumores (paso 5). Esta secuencia de acontecimientos en el modelo fisiológico sugiere que sólo cuando se logran concentraciones críticas de exposición, niveles umbrales para la reducción del pH<sub>i</sub>, citotoxicidad y proliferación celular, están en juego todas las condiciones necesarias para un mecanismo carcinógeno completo. Finalmente, clasificamos el acetato de vinilo (AV) como un carcinógeno grupo C (Figura 3) debido a las siguientes propiedades: (I) es genotóxico, (II) la genotoxicidad sólo tiene lugar en el nivel cromosómico y no se inducen mutaciones, (III) el AV es una genotoxina débil y se necesitan mecanismos secundarios (toxicidad y proliferación regenerativa) para la tumorigénesis. Como consecuencia práctica de la clasificación en el grupo C, se justifican los límites de exposición basados sobre la salud.

En conclusión, se sugiere un sistema de categorización de los carcinógenos que diferencia entre los carcinógenos sin umbral (conocidos) (tipo A y B) y las sustancias químicas que actúan por mecanismos de umbral bien conocidos (tipo B y C).

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. Goldman M. Cancer risk of low-level exposure. *Science* 271(5257):1821-1822, 1996.
2. Abelson PH. Risk assessments of low-level exposures. *Science* 265(5178):1507, 1994.
3. Stone R. A molecular approach to cancer risk. *Science* 268(5209):356-357, 1995.
4. Seeley MR, Tonner-Navarro LE, Beck BD, Deskin R, Feron VJ, Johanson G. Procedures for health risk assessment in Europe. *Regul Toxicol Pharmacol* 34(2):153-169, 2001.
5. Commission of the European Communities. Legislation on Dangerous Substances. Classification and Labelling in the European Communities. EUR10408 5P ed. Office for Official Publications of the European Communities, Luxemburg, 1987.
6. Neumann HG, Vamvakas S, Thielmann HW, Gelbke HP, Filser JG, Reuter U et al. Changes in the classification of carcinogenic chemicals in the work area. Section III of the German List of MAK and BAT Values. *Int Arch Occup Environ Health* 71(8):566-574, 1998.
7. Bolt HM, Foth H, Hengstler JG. Carcinogenicity categorization of chemicals-new aspects to be considered in a European perspective. *Toxicol Lett* 151(1):29-41, 2004.
8. Hengstler JG, Bogdanffy MS, Bolt HM. Challenging dogma: thresholds for genotoxic carcinogens? The case of vinyl acetate. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 43:485-520, 2003.
9. Streffer C, Bolt HM, Føllesdal D, Hall P, Hengstler JG, Jacob P et al. Environmental standards - Dose-effect relations in the low dose range and risk evaluation. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2004.
10. Hengstler JG, Der Burg BV, Steinberg P. Interspecies differences in cancer susceptibility and toxicity. *Drug Metab Rev* 31(4):917-970, 1999.
11. Ogawa K, Tsuda H, Shirai T, Ogiso T, Wakabayashi K, Dalgard DW et al. Lack of carcinogenicity of 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx) in cynomolgus monkeys. *Jpn J Cancer Res* 90(6):622-628, 1999.
12. Degen GH. The major metabolite of aflatoxin B1 in the rat is a glutathione conjugate. *Chem Biol Interact* 22(2-3):239-255, 1978.
13. Degen GH. Differences in aflatoxin B1-susceptibility of rat and mouse are correlated with the capability in vitro to inactivate aflatoxin B1-epoxide. *Carcinogenesis* 2(4):299-306, 1981.
14. McDonagh PD, Judah DJ, Hayes JD, Lian LY, Neal GE, Wolf CR. Determinants of specificity for aflatoxin B1-8,9-epoxide in alpha-class glutathione S-transferases. *Biochem J* 339:95-101, 1999.
15. Lutz WK. Dose-response relationships in chemical carcinogenesis: superposition of different mechanisms of action, resulting in linear-nonlinear curves, practical thresholds, J-shapes. *Mutat Res* 405(2):117-124, 1998.
16. Lutz WK, Kopp-Schneider A. Threshold dose response for tumor induction by genotoxic carcinogens modeled via cell-cycle delay. *Toxicol Sci* 49(1):110-115, 1999.
17. Kitchin KT, Brown JL, Setzer RW. Dose-response relationship in multistage carcinogenesis: promoters. *Environ Health Perspect* 102(Suppl. 1):255-264, 1994.
18. Lutz U, Lugli S, Bitsch A, Schlatter J, Lutz WK. Dose response for the stimulation of cell division by caffeic acid in forestomach and kidney of the male F344 rat. *Fundam Appl Toxicol* 39(2):131-137, 1997.
19. Lutz WK. A true threshold dose in chemical carcinogenesis cannot be defined for a population, irrespective of the mode of action. *Hum Exp Toxicol* 19(10):566-568, 2000.
20. Spangenberg C, Lausch EU, Trost TM, Prawitt D, May A, Keppler R et al. ERBB2-mediated transcriptional up-regulation of the alpha5beta1 integrin fibronectin receptor promotes tumor cell survival under adverse conditions. *Cancer Res* 66(7):3715-3725, 2006.
21. Trost TM, Lausch EU, Fees SA, Schmitt S, Enklaar T, Reutzel D et al. Premature senescence is a primary fail-safe mechanism of ERBB2-driven tumorigenesis in breast carcinoma cells. *Cancer Res* 65(3):840-849, 2005.
22. Peto R, Gray R, Brantom P. Effects on 4080 rats of chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine: a detailed dose-response study. *Cancer Res* 51(23 Pt 2):6415-6451, 1991.
23. Waddell WJ. Threshold for carcinogenicity of N-nitrosodiethylamine for esophageal tumors in rats. *Food Chem Toxicol* 41(5):739-741, 2003.
24. Poirier MC. DNA adduct measurements and tumor incidence during chronic carcinogen exposure in animal models: implications for DNA adduct-based human cancer risk assessment. *Chem Res Toxicol* 5(6):749-755, 1992.
25. Wogan GN, Paglialunga S. Carcinogenic effects of low dietary levels of aflatoxin B1 in rats. *Food Cosmet Toxicol* 12(5-6):681-685, 1974.
26. Buss P, Caviezel M. Linear dose-response relationship for DNA adducts in rat liver from chronic exposure to aflatoxin B1. *Carcinogenesis* 11(12):2133-2135, 1990.
27. Guengerich FP, Johnson WW, Shimada T, Ueng YF, Yamazaki H. Activation and detoxication of aflatoxin B1. *Mutat Res* 402(1-2):121-128, 1998.
28. Bailey EA, Iyer RS, Stone MP, Harris TM. Mutational properties of the primary aflatoxin B1-DNA adduct. *Proc Natl Acad Sci USA* 93(4):1535-1539, 1996.
29. Bogdanffy MS. Differentiating between local cytotoxicity, mitogenesis, and genotoxicity in carcinogen risk assessments: the case of vinyl acetate. *Toxicol Lett* 140-141:83-98, 2003.
30. Nedergaard M, Goldman SA, Desai S, Pulsinelli WA. Acid-induced death in neurons and glia. *J Neurosci* 11(8):2489-2497, 1991.
31. Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 350(6317):429-431, 1991.
32. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 350(6317):427-428, 1991.

# Uma tragédia evitável: a morte de recém-nascidos associada à asfixia perinatal

## *An avoidable tragedy: neonatal deaths associated to perinatal asphyxia*



Ruth Guinsburg, Columnista Experta de SIC

Professora Titular da Disciplina de Pediatria Neonatal e Coordenadora do programa de Reanimação neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, San Pablo, Brasil

Maria Fernanda Branco de Almeida, Professora Associada da Disciplina de Pediatria Neonatal, Universidade Federal de São Paulo, San Pablo, Brasil

### Abstract

*Early neonatal mortality is an indicator of human development around the world. Asphyxia contributes to about 20-25% of these early deaths. In order to reduce early neonatal mortality rates, effective efforts should be directed to decrease social inequities by improving the access of pregnant women to health services, including appropriate care during the pre-natal period, labor and delivery. The newborn infants should be assisted by professionals skilled in recognizing the need for life support procedures and in executing them.*

**Key words:** neonatal mortality, asphyxia neonatorum, cardiopulmonary resuscitation, newborn infant

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

### Mortalidade neonatal: situação global

Em 2003, um sombrio painel (*panel*) em termos (*términos*) de mortalidade infantil foi desenhado (*diseñado*) por especialistas na área: mais de 10 milhões de crianças (*niños*) menores de cinco anos estavam morrendo (*muriendo*) a cada ano, quase (*casi*) todas elas em países pobres ou em áreas pobres de países mais desenvolvidos (*más desarrollados*), sendo que 90% destas mortes ocorriam em 42 países por um pequeno rol (*pequeño listado*) de causas que incluía: diarreia, pneumonia, sarampo, malária, HIV/AIDS e mortes neonatais.<sup>1</sup>

Nos anos seguintes (*siguientes*) a estes estudos, estratégias para prevenir a morte de crianças vêm (*vienen*) sendo discutidas e implementadas em nível global, embora (*aunque*) os resultados não sejam animadores. Somente sete (*siete*), dos 60 países com as maiores taxas de mortalidade em crianças menores do que 5 anos estão a caminho de atingir (*lograr*) as metas do milênio, ou seja (*es decir*), reduzir 2/3 destas mortes até 2015 (Bangladesh, Brasil, Egito, Indonésia, México, Nepal e Filipinas). Outros 39 países têm feito progressos, mas precisam acelerar os seus programas de intervenção para atingir (*alcanzar*) os objetivos pré-estabelecidos. No entanto, a mortalidade nesta faixa etária aumentou em 14 países, a maioria dos quais atingidos por conflitos armados ou pela epidemia de HIV.<sup>2</sup>

Recepción: 12/10/2007 - Aprobación: 13/3/2008  
Primera edición, [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): 19/3/2008

Enviar correspondência a: Ruth Guinsburg, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, 01410-020, São Paulo, Brasil  
[ruthgbr@netpoint.com.br](mailto:ruthgbr@netpoint.com.br)

### Resumen

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

**Palabras clave:** mortalidade neonatal, asfixia neonatal, ressuscitação cardiopulmonar, recém-nascido

Para alcançar as metas do milênio, por um lado, é necessário estudar com maiores detalhes os fatores associados a estes óbitos em menores de 5 anos e, por outro, ajustar os procedimentos que causam impacto na redução da mortalidade infantil. Nesse sentido, é fundamental entender o que ocorre com a mortalidade neonatal em nível global e, principalmente, dimensionar e organizar intervenções que reduzam parcela considerável dos óbitos neonatais evitáveis (*evitables*).

Estima-se que quatro milhões de recém-nascidos faleçam (*mueran*) a cada ano no mundo, perfazendo 36% dos óbitos de crianças com menos de cinco anos.<sup>1</sup> A saúde neonatal é uma área na qual a desigualdade econômica, o acesso precário ao sistema de saúde e/ou a presença de sistemas de saúde de qualidade questionável (*dudosa*) têm conseqüências dramáticas.<sup>3</sup> Basta verificar que 98% das mortes de recém-nascidos ocorrem nos países mais pobres do mundo e que, para cada óbito neonatal, estima-se a ocorrência de um óbito fetal.<sup>4</sup>

O estudo de Fenn e colaboradores,<sup>5</sup> em oito (*ocho*) países pobres, evidencia esta relação inversa entre estrato socioeconômico e cobertura de saúde, com conseqüências graves para a mortalidade neonatal. Na Nicarágua, 33% dos partos das mulheres pobres são assistidos por profissional habilitado, em contraposição a 98% dos partos de mulheres mais ricas. No Camboja, a assistência pré-natal ocorre em 18% das gestantes mais pobres e em 71% das mais ricas. Os dados indicam que a redução da desigualdade social é um passo necessário para diminuir a mortalidade neonatal.<sup>6</sup>

A definição das causas do óbito fetal e neonatal varia de acordo com o local (*el sitio*) de parto. Em pesquisas baseadas (*basadas*) em inquéritos (*encuestas*) hospitalares, gestantes portadoras de doenças (*enfermedades*) que representam risco (*riesgo*) à sua saúde e/ou à do conceito levam a vieses (*sesgos*) nas estimativas das causas de óbito perinatal, enquanto inquéritos comunitários podem não fornecer (*brindar*) informações confiáveis (*confiables*) quanto às causas destes óbitos.<sup>3</sup> Conhecer as causas de óbito fetal e neonatal é fundamental para desencadear ações (*acciones*) no sentido de evitá-las.

De modo global, as principais causas de óbito no período neonatal são: parto prematuro (28%), infecções graves (26%) e asfixia perinatal (23%). O baixo peso é uma causa indireta importante de morte de recém-nascidos. De acordo com tais observações, 250 recém-nascidos morrem a cada hora no mundo, em sua maioria devido a causas passíveis de prevenção.<sup>7</sup>

Em seis países em desen-volvimento (África do Sul, Argentina, Egito, Índia, Peru e Vietnã), um estudo<sup>3</sup> com 7 993 gestantes mostrou des-fecho desfavorável em 171, com 100 óbitos fetais e 71 óbitos neonatais precoces, resultando em taxa de 12.5 óbitos fetais e 9 neonatais para cada mil nascidos vivos. Nesta (*En esta*) investigação, 62% dos óbitos neonatais precoces se deveram à prematuridade (associada de modo importante à presença de hipertensão na gravidez e ao parto prematuro espontâneo), 16% à asfixia perinatal, 1% a infecções e 9% a malformações congênitas.

Vale notar que a mortalidade por asfixia ocorreu principalmente em nascidos com idade (*con edad*) gestacional acima (*arriba*) de 37 semanas, isto é, em produtos de gestações a termo (*término*).

### Mortalidade neonatal por asfixia perinatal

Há (*Hay*) grande preocupação com a mortalidade associada à asfixia perinatal, uma vez que, por um lado, tais óbitos são apenas uma fração dos pacientes acometidos por falta de oxigenação na gestação, parto e primeiros minutos de vida e indicam haver uma parcela (*parte*) considerável de crianças que não morrem, mas vão exibir (*van a exhibir*) seqüelas do processo asfíxico. Tais seqüelas são principalmente as neurológicas, que podem comprometer o desenvolvimento e a aquisição (*adquisición*) de habilidades, cruciais (*cruciales*) para a transformação destas crianças em adultos produtivos. Por outro lado, deve-se lembrar (*recordar*) que, de modo geral (*general*), trata-se de mortes evitáveis com a implementação de cuidados mínimos à gestação e ao parto.

Apesar destas considerações, há grandes dificuldades para atribuir os óbitos perinatais à asfixia, uma vez que não há um marcador "ouro" (*dado que no hay un patrón oro*) do processo hipóxico-isquêmico. Para homogeneizar esta definição, Lawn, Shibuya e Stein<sup>4</sup> propõem o estudo da mortalidade neonatal atribuída a eventos intraparto, o que inclui as mortes de recém-nascidos a termo resultantes de encefalopatia ou associadas a traumatismos de parto ou que não puderam (*pudieron*) ser reanimados ao nascer, excluindo-se os óbitos de pacientes portadores de malformações letais (*fatales*) e os menores de 1 500 gramas. Os autores definem também o óbito fetal relacionado a eventos intraparto como aquele cujo (*cuyo*) nascimento resulta em um conceito morto com a pele (*en un feto muerto con piel*) intacta (óbito há menos de 12 horas), com peso superior a 1 000 gramas ou idade gestacional superior a 28 semanas, sem anomalias congênitas letais.

Usando tais definições, estima-se que as mortes neonatais relacionadas a eventos intraparto ocorram em cerca 900 000 nascimentos ao ano, compreendendo 23% dos 4 milhões de óbitos neonatais e 10% das mortes anuais (*anuales*) de crianças menores do que 5 anos.<sup>4</sup> Já, para os óbitos fetais, os eventos intraparto são responsáveis por 26% destes casos.<sup>4</sup>

No Brasil, a mortalidade neonatal tornou-se (*se volvió*) o componente mais importante da mortalidade infantil a partir de 1993, passando a representar, em 2001, 65% dos óbitos de crianças com menos de um ano.<sup>8</sup> De acordo com o Ministério da Saúde, em 2005, o número de nascidos vivos no território nacional foi de 3 035 096 e 51 544 destes morreram antes de completar um ano de vida, sendo o número de óbitos até seis dias de vida e de sete a 28 dias, respectivamente, 26 415 e 7 967.<sup>8-10</sup> Em 2004, o coeficiente de mortalidade neonatal precoce foi de 11.49 por mil nascidos vivos e o de mortalidade neonatal tardia de 3.51 por mil.<sup>10</sup>

Durante a última década, a asfixia perinatal foi causa de morte em 23% dos óbitos neonatais no Brasil.<sup>11</sup> Em estudo<sup>12-14</sup> tipo coorte realizado com todos os nascidos vivos de 35 maternidades das capitais brasileiras em setembro de 2003, dentre 11 924 recém-nascidos, 9 729 eram bebês a termo sem malformações congênitas, dos quais 18 morreram até o sexto dia de vida (taxa de mortalidade neonatal por asfixia em recém-nascidos a termo: 1.85 por mil nascidos vivos). Destes 18 neonatos a termo e sem malformações, em 14 (78%) a causa da morte se associou à asfixia perinatal.

Vale ressaltar que as 35 maternidades públicas estudadas apresentavam condições adequadas em termos de infraestrutura física, de equipamentos e de recursos humanos para a reanimação neonatal.

Em pesquisa<sup>15</sup> realizada no Estado de São Paulo no triênio 2001 a 2003, 14 597 nascidos vivos morreram antes de 7 dias de vida e, destes óbitos, 3 248 (22%) foram associados à asfixia perinatal. Destes 3 248 óbitos por asfixia, 2 886 (89%) ocorreram em pacientes viáveis (*viabiles*), definidos como aqueles com idade gestacional  $\geq$  22 semanas, peso do nascimento  $\geq$  400 gramas e ausência de anomalia congênita incompatível com a vida. Dos últimos 2 886 óbitos associados à asfixia, metade (*mitad*) dos casos ocorreu em recém-nascidos de termo, com mais de 2 500 gramas (*gramos*) e que, na maioria das vezes, nasceram no período diurno e faleceram nas primeiras 24 horas de vida, no mesmo local de nascimento.

Em Minas Gerais, por sua vez, em investigação<sup>16</sup> de base populacional para determinar os perfis de óbitos neonatais precoces ocorridos em Belo Horizonte entre 2000 e 2003, observou-se a existência de 3 perfis (*perfiles*) distintos, de acordo com o tipo de instituição onde ocorreu o nascimento.

Nos hospitais da rede privada ocorreram óbitos dificilmente passíveis de prevenção (malformações e prematuridade extrema), nos hospitais contratados/conveniados ao Sistema Único de Saúde os óbitos eram, em sua maioria, preveníveis (recém-nascido com peso acima (*superior*) de 2 500 g, que faleceram (*murieran*) por processos hipóxicos e infecções), enquanto nos hospitais próprios do Sistema Único de Saúde, o perfil de mortes foi misto. Chama (*Llama*) atenção, mais uma vez, que processos relacionados à asfixia perinatal sejam os principais responsáveis por óbitos evitáveis de recém-nascidos a termo e que tais óbitos se associem à qualidade de cuidado à saúde e, portanto, a iniquidades sócio-econômicas.<sup>17</sup>

## Reanimação neonatal e prevenção de óbitos por asfixia

Indivíduos habilitados para cuidar do parto são profissionais (médicos, enfermeiras, parteiras) treinados a atender ao parto normal e capazes de diagnosticar e tratar ou encaminhar os casos complicados. Tais profissionais oferecem à gestante um parto limpo (*limpio*), no qual o recém-nascido é mantido quente (*mantenido caliente*) e seco, e estão aptos a reconhecer (*reconocer*) imediatamente a necessidade e realizar os procedimentos de reanimação neonatal, com capacitação para identificar situações potencialmente perigosas (*peligrosas*) para a mãe (*madre*) e/ou recém-nascido, de modo a evitar o atraso nos cuidados adicionais, quando estes são necessários.<sup>18</sup> Entre 1996 e 2004, dos 60 países com as piores (*peores*) taxas de mortalidade de crianças abaixo de 5 anos, 14 contavam com mais (*más*) de 70% dos partos assistidos por profissional habilitado, mas, em 11 (Afeganistão, Bangladesh, Burundi, Chade, Etiópia, Haiti, Iêmen, Nepal, Níger, Paquistão e Somália), menos de 30% dos partos contavam com estes profissionais.<sup>2</sup>

Estima-se que o atendimento ao parto por profissionais de saúde habilitados possa reduzir em 20%-30% as taxas de mortalidade neonatal, enquanto o emprego (*la utilización*) das técnicas de reanimação preconizadas pelos diversos grupos internacionais que trabalham no tema resulte em diminuição adicional de 5%-20%, levando à redução de até 45% das mortes neonatais por asfixia.<sup>19</sup>

O treinamento em reanimação dos profissionais de saúde constitui-se em estratégia relativamente simples e não onerosa para diminuir a mortalidade neonatal precoce.<sup>1</sup> Dentre as várias maneiras de aperfeiçoar (*perfeccionar*) o conhecimento dos profissionais no tema, a mais bem sucedida é a proposta pelo Comitê Internacional de Reanimação Neonatal (*International Liaison Committee on Neonatal Resuscitation* [ILCOR]).<sup>20</sup> O Programa de Reanimação Neonatal foi delineado para ensinar (*enseñar*) de forma seqüencial a abordagem ao recém-nascido que precisa ser reanimado nos minutos críticos que se seguem ao parto. Este Programa conta com um Manual de Reanimação Neonatal, que já foi traduzido para 22 diferentes idiomas.<sup>21</sup>

No Brasil, o Programa de Reanimação Neonatal foi iniciado em 1994, sob (*bajo*) a coordenação da Sociedade Brasileira de Pediatria e, ao final de 1997, praticamente todos os estados já possuíam (*poseían*) instrutores aptos a multiplicar os conhecimentos relativos ao atendimento do recém-nascido na sala de parto. O material didático é apresentado em português e o Manual de Reanimação Neonatal, edições originais em 1990, 1994 e 2000, foi traduzido para o português nos anos de 1994, 1996 e 2002, respectivamente.<sup>22</sup> Atualmente, a Sociedade Brasileira de Pediatria conta com 504 instrutores pediatras, que até o final de 2005 já haviam proporcionado treinamento (*entrenamiento*) teórico-prático em reanimação neonatal a mais de 30.000 profissionais de saúde de nível superior que atuam (*actúan*) em sala de parto, em todo o território nacional.<sup>23</sup>

Apesar do sucesso do Programa de Reanimação Neonatal no Brasil e no mundo quanto à universalização do acesso ao conhecimento dos conceitos (*conceptos*) teóricos básicos e dos procedimentos mínimos necessários para atender aqueles pacientes que não fazem uma transição respiratória e cardiocirculatória adequada ao nascimento, o impacto deste programa na redução da mortalidade neonatal não é bem estabelecido. Os estudos sobre o tema são esparsos (*escasos*), com casuísticas pequenas e diver-

sos problemas metodológicos, mas são úteis (*útiles*) para orientar a pesquisa na área.

Em 1990, Blond e colaboradores<sup>24</sup> avaliaram o impacto do ensino (*enseñanza*) em reanimação neonatal a profissionais de saúde, no distrito central, na França. Os autores treinaram (*entrenaron*) 156 profissionais de saúde de 31 maternidades a analisarem a incidência de síndrome de aspiração de mecônio antes e depois do treinamento. Este número caiu de 3, em 1989, para 1, em 1990. Ryan e colaboradores,<sup>25</sup> por sua vez, analisaram o impacto do treinamento em reanimação neonatal na Irlanda por meio de um estudo observacional prospectivo e controlado, publicado em 1999. Os autores analisaram 51 partos antes e após o treinamento específico de 33 obstetras e 11 residentes em pediatria e notaram que, após o treinamento, aumentou o uso de oxigênio inalatório e de ventilação com balão (*balón*) e máscara, sem haver diferenças significantes quanto à intubação traqueal, massagem cardíaca e medicações. O número de bebês com hipotermia após o nascimento caiu de 15 para zero com o programa educativo. Na Turquia, um estudo<sup>26</sup> retrospectivo publicado em 2007 avaliou pacientes encaminhados à UTI neonatal regional em 3 períodos distintos: antes da implantação de um programa de ensino de reanimação aos profissionais de saúde ( $n = 35$  recém-nascidos), durante a implementação deste programa ( $n = 18$ ) e após o programa estar estabelecido, com dois cursos já ministrados ( $n = 13$ ). Dos 66 neonatos encaminhados para tratamento intensivo, dez não haviam sido reanimados no período inicial, três no intermediário e um paciente no último período. O Apgar de 1º minuto aumentou de forma significante durante o estudo: 2 + 1 no primeiro período e 4 + 1 no último. A duração da hospitalização caiu de 15 + 10 dias no 1º período para 6 + 1 no último período. Os autores concluem que o ensino em reanimação foi efetivo para melhorar os marcadores de morbidade, em neonatos encaminhados para tratamento intensivo por asfixia perinatal.

O estudo mais importante até o momento foi o realizado por Patel e colaboradores,<sup>27,28</sup> que analisou o efeito de um programa estadual de reanimação no Boletim de Apgar de pacientes de risco, nascidos em Illinois, nos Estados Unidos. Tratou-se de pesquisa retrospectiva, que avaliou 3 coortes diferentes: antes da introdução do Programa de Reanimação Neonatal americano (NRP 1985-1988); durante um período de transição no qual a implementação do NRP estava em processo (1989-1990) e, finalmente, quando o NRP já estava estabelecido e pelo menos um treinamento teórico e prático em reanimação já havia sido ministrado para profissionais envolvidos no atendimento ao recém-nascido na sala de parto em cada hospital do estado de Illinois (1991-1995). As informações sobre o Boletim de Apgar e as características maternas foram obtidas das certidões (*certificados*) de nascimento de um grupo de 636 428 recém-nascidos de alto risco, definidos como aqueles com um ou mais dos seguintes fatores: idade materna < 20 anos ou > 35 anos, peso ao nascer < 2 500 gramas ou > 4 000 gramas, presença de fatores de risco maternos e pré-natal ausente ou iniciado após o 1º trimestre de gestação. O desfecho (*resultado*) primário da investigação foi verificar, nos três períodos, a frequência com que os recém-nascidos não mostravam elevação do Apgar de primeiro minuto, quando este era baixo (notas de 0-6). De maneira global e, também, após estratificação pelo tipo de hospital, houve um decréscimo do número de pacientes nos quais não houve elevação do Apgar de 1º minuto. A regressão logística, controlada para as diver-

sas variáveis que poderiam interferir neste resultado, confirmou que, no período de 1991 a 1995, houve uma redução do número de recém-nascidos de alto risco que permaneceram com o Apgar entre zero e seis após o primeiro minuto de vida. Ou seja, este estudo evidenciou que o treinamento em reanimação neonatal em neonatos de risco tem um impacto clínico, melhorando (*mejorando*) marcadores da vitalidade do paciente ao nascer.

É importante pontuar (*señalar*) mais uma vez que o impacto do treinamento de reanimação neonatal na mortalidade neonatal precoce por asfixia, especialmente em países nos quais este índice é elevado, não foi bem estudado.

## Conclusão

A mortalidade neonatal precoce, para a qual a contribuição dos processos asfíxicos ocorridos no período periparto é indiscutível, 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 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. Neste sentido, vale ressaltar as palavras do presidente da organização Save the Children:<sup>18</sup> *“Mãe e recém-nascido constituem uma parceria (sociedade) básica para a vida. Apesar disso (A pesar de esto), quantos de nós entendemos a tragédia desnecessária que um número enorme de mães se depara a cada dia ao redor (alrededor) do mundo – a morte de um bebê devido a doenças passíveis de prevenção ou por falta de cuidados básicos de saúde”.*

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

- Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS, Bellagio Child Survival Study Group. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet* 362:65-71, 2003.
- Bryce J, Terrerri N, Victora CG, Mason E, Daelmans B, Bhutta ZA et al. Countdown to 2015: tracking intervention coverage for child survival. *Lancet* 368:1067-76, 2006.
- Ngoc NT, Merialdi M, Abdel-Aleem H, Carroli G, Purwar M, Zavaleta N et al. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bull World Health Organ* 84:699-705, 2006.
- Lawn J, Shibuya K, Stein C. No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. *Bull World Health Organ* 83:409-17, 2005.
- Fenn B, Kirkwood BR, Popatia Z, Bradley DJ. Inequities in neonatal survival interventions: evidence from national surveys. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92:F361-6, 2007.
- Green A, Gerein N. Exclusion, inequity and health system development: the critical emphases for maternal, neonatal and child health. *Bull World Health Organ* 83:402, 2005.
- Lawn JE, Cousens S, Zupan J; Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 365:891-900, 2005.
- Ministério da Saúde. Datasus [homepage on the Internet]. Óbitos infantis desde 1979 Brasil [cited 2007 Sep 24]. Available from: [tabnet.datasus.gov.br/cgi/defctohtm.exe?sim/cnv/infuf.def](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defctohtm.exe?sim/cnv/infuf.def).
- Ministério da Saúde. Datasus [homepage on the Internet]. Nascidos vivos desde 1994 Brasil [cited 2007 Sep 24]. Available from: [tabnet.datasus.gov.br/cgi/defctohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defctohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def).
- Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Indicadores e Dados Básicos - Brasil - 2006: C. Indicadores de Mortalidade [cited 2007 Sep 24]. Available from: [tabnet.datasus.gov.br/cgi/ldb2006/matriz.htm#mort](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ldb2006/matriz.htm#mort).

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Mortality country fact sheet 2006 [cited 2007 Sep 24]. Available from: [www.who.int/whosis/mort/profiles/mort\\_amro\\_bra\\_brazil.pdf](http://www.who.int/whosis/mort/profiles/mort_amro_bra_brazil.pdf).
- Almeida MF, Guinsburg R, Costa JO, Anchieta LM, Freire LM, Brazilian NRP Investigators. Delivery room care of term neonates across Brazil: a prospective multicenter study. Abstract E-PAS 59:4856.258, 2006. Available from: [www.abstracts2view.com/pas/view.php](http://www.abstracts2view.com/pas/view.php).
- Almeida MFB, Guinsburg R, Costa JO, Anchieta LM, Freire LMS; Brazilian NRP Investigators. Material and human resources for neonatal resuscitation in public maternity hospitals of Brazilian State capitals. *SP Med J* (in press).
- Almeida MF, Guinsburg R, Costa JO, Anchieta LM, Freire LM, Brazilian NRP Investigators. Teaching neonatal resuscitation at public hospitals in Brazilian state capitals. *J Ped (Rio J)* 81:233-9, 2005.
- Daripa M, De Almeida MFB, Guinsburg R, Caldas HMG, Jordani M, Flores LPO et al. Perinatal asphyxia and early neonatal deaths in São Paulo State of Brazil: 2001-2003. Abstract E-PAS 2007; 5911.4. Available from: [www.abstracts2view.com/pas/view.php?nu=PAS07L1\\_242](http://www.abstracts2view.com/pas/view.php?nu=PAS07L1_242).
- Drumond EF, Machado CJ, Franca E. Early neonatal mortality: An analysis of multiple causes of death by the Grade of Membership method. *Cad Saude Publica* 23:157-66, 2007.
- Lansky S, França E, Kawachi I. Social inequalities in perinatal mortality in Belo Horizonte, Brazil: the role of hospital care. *Am J Public Health* 97:867-73, 2007.
- Saving the lives of mothers and newborns. US: Save the Children; 2006. Available from: [www.savethechildren.org/publications/mothers/2006/SOWM\\_2006\\_final.pdf](http://www.savethechildren.org/publications/mothers/2006/SOWM_2006_final.pdf).
- Darmstadt GL, Bhutta ZA, Cousens S, Adam T, Walker N, De Bernis L; Lancet Neonatal Survival Steering Team. Evidence-based, cost-effective interventions: how many newborn babies can we save? *Lancet* 365:977-88, 2005.

- The International Liaison Committee on Resuscitation. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) - consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: neonatal resuscitation. *Pediatrics* 117:e978-88, 2006.
- American Academy of Pediatrics [homepage on the Internet]. Neonatal Resuscitation Program - International: NRP Translations [cited 2007 Aug 20]. Available from: [www.aap.org/nrp/intl/intl\\_translations.html](http://www.aap.org/nrp/intl/intl_translations.html).
- Almeida MFB, Guinsburg R. Histórico dos cursos de treinamento para a reanimação neonatal. In Rego JD, editor. *Reanimação neonatal*. São Paulo: Atheneu pp. 173-8, 2004.
- American Academy of Pediatrics [homepage on the Internet]. Neonatal Resuscitation Program - International: Instructor Update International Articles [cited 2007 Sep 24]. Available from: [www.aap.org/nrp/newsletter/2007\\_springsummer.pdf#page=15](http://www.aap.org/nrp/newsletter/2007_springsummer.pdf#page=15).
- Blond MH, Gold F, Drucker J, Lionnet C, Rondeau C, Guerois M et al. Newborn resuscitation in the delivery room: evaluation of a regional training program conducted in 1990 in the Centre region. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 23:202-8, 1994.
- Ryan CA, Clark LM, Malone A, Ahmed S. The effect of a structured neonatal resuscitation program on delivery room practices. *Neonatal Netw* 18:25-30, 1999.
- Duran R, Aladag N, Vatanserver U, Sut N, Acunas B. The impact of Neonatal Resuscitation Program courses on mortality and morbidity of newborn infants with perinatal asphyxia. *Brain Dev* 2007.
- Patel D, Piotrowski ZH, Nelson MR, Sabich R. Effect of a statewide neonatal resuscitation training program on Apgar scores among high-risk neonates in Illinois. *Pediatrics* 107:648-55, 2001.
- Patel D, Piotrowski ZH. Positive changes among very low birth weight infant Apgar scores that are associated with the Neonatal Resuscitation Program in Illinois. *J Perinatol* 22:386-90, 2002.

# Analizan el efecto antimicrobiano del óxido nítrico

## *Antimicrobial effect of nitric oxide*



**Ahmet Yilmaz Coban**, Columnista Experto de SIIC  
Associate Professor, Microbiology and Clinical Microbiology  
Ondokuz Mayıs University, Medical School, Department of  
Microbiology and Clinical Microbiology, Samsun, Turquía

### Abstract

*Nitric oxide (NO) is a biologic effector molecule with a broad range of activities. In macrophages, it functions as a potent microbicidal agent that kills ingested organisms. In this article, antimicrobial effect of NO and interaction of NO between antimicrobials and microorganisms were discussed.*

**Key words:** nitric oxide, microorganisms, antimicrobial effect



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

### Resumen

El óxido nítrico (NO) es una molécula efectora biológica con una amplia gama de actividades. En los macrófagos funciona como un potente agente microbicida que destruye los microorganismos ingeridos. En este artículo se explica el efecto antimicrobiano del NO y su interacción entre los antibióticos y los microorganismos.

**Palabras clave:** óxido nítrico, microorganismos, efecto antimicrobiano

### Oxido nítrico

Los fagocitos activados producen algunos intermediarios reactivos del oxígeno (IRO) e intermediarios reactivos del nitrógeno (IRN) con actividad antimicrobiana. Los IRO incluyen anión superóxido, radicales hidroxilos, peróxido de hidrógeno, oxígeno singulete, monocloramina, ácido hipocloroso, y los IRN incluyen óxido nítrico (NO), dióxido de nitrógeno y ácido nitroso.<sup>1</sup> El NO es un gas radical libre inorgánico. Es producido en los sistemas biológicos, regula diversa cantidad de funciones biológicas y actúa como mensajero en los órganos de la mayoría de los mamíferos.<sup>5</sup> En los seres humanos, el NO es sintetizado por la NO sintasa, de la que se conocen tres tipos: un tipo endotelial (eNOS), un tipo neuronal (nNOS) y un tipo inducible (iNOS).<sup>6</sup> Se demostró que el NO generado por la iNOS tiene un efecto beneficioso en los mecanismos de defensa del huésped contra distintas bacterias, hongos, virus y protozoarios patógenos.<sup>3,6-10</sup> La expresión de iNOS puede proporcionar actividad antimicrobiana a través de la formación de intermediarios reactivos de nitrógeno derivados del NO. Por ejemplo, el peroxinitrito es microbicida para distintas bacterias, que incluyen *Salmonella enterica* serovariedad Typhimurium.<sup>3,11-13</sup>

### Efecto antimicrobiano del óxido nítrico

Se demostró actividad antimicrobiana del NO contra una gama notablemente amplia de microorganismos patógenos que incluyen virus, bacterias, hongos y parásitos.<sup>14,15</sup> Aunque los mecanismos principales de destrucción de los microbios aún no se conocen, la citotoxicidad promovida por el NO depende de su interacción con porciones que contienen hierro de las enzimas clave en la replicación del ADN y el ciclo respiratorio de las células diana.<sup>4,16</sup> Algunos estudios demostraron el efecto antibacteriano del NO. Sin embargo, como el NO tiene otras funciones importantes

en los seres humanos, la posible aparición de un efecto colateral inaceptable puede constituir un problema importante en el uso del NO para la quimioterapia antibiótica. Además, debido al hecho de que el NO es un gas reactivo e inestable, y tiene una solubilidad limitada en medio ambiente acuoso, no está claro el uso *in vivo* del NO como agente antimicrobiano.<sup>16,17</sup> Los complejos de óxido nítrico y nucleófilo denominados diazeniumdiolatos tienen la capacidad de liberar NO cuando se disuelven en medios acuosos y sus vidas medias varían entre 2 s y 20 h a pH 7.4 y 37°C. La mayoría de los diazeniumdiolatos liberan NO sin necesidad de una reacción de oxidorreducción o transferencia de electrones. Por esta razón, podrían ser útiles para desarrollar una quimioterapia antimicrobiana eficaz sobre la base del NO.<sup>17,18</sup>

Coban y col.<sup>19</sup> investigaron el efecto antibacteriano de DETA-NO (como donante de NO) contra *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente, especies de *Klebsiella*, *Escherichia coli*, especies de *Staphylococcus*, especies de *Enterobacter*, especies de *Pseudomonas* y especies de *Proteus*. Los valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) observados en el estudio fueron los siguientes: 0.25 µg/ml para todos los aislados de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente, 1 µg/ml para algunas especies de *Staphylococcus* y alrededor de 2 µg/ml para las otras bacterias. Coban y Durupinar<sup>20</sup> evaluaron DETA-NO contra todos los aislamientos de *M. tuberculosis* sensibles y observaron que los intervalos de CIM eran de 0.015-0.125 µg/ml. En otro estudio, Coban y col.<sup>21</sup> comunicaron que los valores de CIM de DETA-NO contra aislamientos de micobacterias no tuberculosas de crecimiento rápido fueron de 1.25 µg/ml para 4 aislamientos y de 2.5 µg/ml para 10 aislamientos. Long y col.<sup>6</sup> investigaron la acción micobactericida del NO exógeno con una cámara de exposición hermética. Estos autores demostraron que el NO exógeno entregado en concentraciones inferiores a 100 ppm ejerce una potente acción micobactericida dependiente de la dosis y del tiempo.

Es difícil estudiar el NO debido a que es un gas. Recientemente, Ghaffari y col.<sup>22</sup> diseñaron un sistema de entre-

Recepción: 11/2/2007 - Aprobación: 23/10/2007  
Primera edición, www.sicisalud.com: 28/11/2007

Enviar correspondencia a: Ahmet Yilmaz Coban, Ondokuz Mayıs University, Medical School, Department of Microbiology and Clinical Microbiology, 55139, Samsun, Turquía  
cobanay2003@yahoo.com.tr

ga de gases. Este sistema brinda la oportunidad de investigar el papel fisiopatológico del gas NO exógeno en cultivos de células bacterianas y de mamíferos. Más tarde, Ghaffari y col.<sup>5</sup> investigaron la aplicación potencial de una forma gaseosa de nivel médico de NO como agente antibacteriano en la infección de heridas. Estos autores informaron que el NO gaseoso exógeno puede ser beneficioso para reducir la carga bacteriana en las heridas infectadas, en quemaduras o en úlceras que no cicatrizan. Jean y col.<sup>14</sup> observaron que la inhalación de NO tiene un efecto beneficioso sobre la depuración bacteriana de *P. aeruginosa*. McCullin y col.<sup>23</sup> mostraron que el NO gaseoso es bactericida contra varias cepas de bacterias suspendidas en un medio ambiente salino, incluidos microorganismos grampositivos y gramnegativos y aquellos que comúnmente producen neumonía hospitalaria en pacientes en ventilación mecánica.

### Interacción del óxido nítrico entre los antibióticos y los microorganismos

Según lo que se ha afirmado, por cierto conocemos el efecto antibacteriano del NO, pero no sabemos cómo interactúa con los antibióticos y los microorganismos. Existen algunos estudios sobre la interacción del NO con antibióticos y microorganismos. McElhaney-Feser y col.<sup>17</sup> evaluaron los diazeniumdiolatos que incluyeron DETA-NO,

DEA-NO y MAHMA-NO contra especies de *Candida* y observaron que MAHMA-NO y DEA-NO eran inapropiados, de modo que utilizaron DETA-NO en todos sus experimentos. En su estudio, observaron la sinergia del óxido nítrico y los azoles *in vitro* contra especies de *Candida* que incluyeron *C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. dubliniensis*.

Coban y Durupinar<sup>16</sup> evaluaron DETA-NO solo y combinado con ofloxacina, ciprofloxacina y perfloxacina contra *Salmonella enterica* serovariedad Typhimurium. Sin embargo, los autores no encontraron ninguna sinergia contra estos aislamientos. Además, ellos evaluaron algunas cepas mutantes que incluyeron PP120, SH7616 y se observó una sinergia entre NO y fluoroquinolonas contra estas dos cepas. En conclusión, los autores sugieren que la eficacia de algunos antibióticos disminuye a través de la activación de los regulones *soxRS* y *marRAB* por el NO en los aislamientos clínicos de *S. enterica* serovariedad Typhimurium.

### Conclusión

Existen algunos estudios sobre el efecto antimicrobiano del NO, pero no acerca de su interacción con antibióticos y microorganismos. Por esta razón, se necesitan otros estudios para establecer la interacción del NO con bacterias y antibióticos.

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

1. Kuby J. Immunology, third edition, W.H. Freeman and Company, pp. 65-67, 1997.
2. Alam MS, Zaki MH, Yoshitake J, Akuta T, Ezaki T, Akaike T. Involvement of *Salmonella enterica* serovar Typhi RpoS in resistance to NO-mediated host defense against serovar Typhi infection. *Microb Pathogen* 40:116-125, 2006.
3. Alam MS, Akaike T, Okamoto S et al. Role of nitric oxide in host defense in murine salmonellosis as a function of its antibacterial and antiapoptotic activities. *Infect Immun* 70:3130-3142, 2002.
4. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Eng J Med* 329:2002-2012, 1993.
5. Ghaffari A, Miller CC, McMullin B, Ghahary A. Potential application of gaseous nitric oxide as a topical antimicrobial agent. *Nitric Oxide* 14:21-29, 2006.
6. Long R, Light B, Talbot JA. Mycobacteriocidal action of exogenous nitric oxide. *Antimicrob Agents Chemother* 43:403-405, 1999.
7. Granger DL, Hibbs JB, Perfect Jr. JR, Durack DT. Specific amino acid (L-arginine) requirement for the microbistatic activity of murine macrophages. *J Clin Invest* 81:1129-1136, 1988.
8. James SL. Role of nitric oxide in parasitic infections. *Microbiol Rev* 59:533-547, 1995.
9. Nathan C. Inducible nitric oxide synthase: what difference does it make? *J Clin Invest* 100, 1997.

10. Nathan C, Shiloh UM. Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:8841-8848, 2000.
11. Brunelli L, Crow JP, Beckman JS. The comparative toxicity of nitric oxide and peroxynitrite to *Escherichia coli*. *Arch Biochem Biophys* 316:327-334, 1995.
12. DeGroot MA, Granger D, Xu Y, Campbell G, Prince R, Fang FC. Genetic and redox determinants of nitric oxide cytotoxicity in a *Salmonella typhimurium* model. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:6399-6403, 1995.
13. Kuwahara H, Miyamoto Y, Akaike T et al. *Helicobacter pylori* urease suppresses bactericidal activity of peroxynitrite via carbon dioxide production. *Infect Immun* 68:4378-4383, 2000.
14. Jean D, Maitre B, Tankovic J et al. Beneficial effects of nitric oxide inhalation on pulmonary bacterial clearance. *Crit Care Med* 30:442-447, 2002.
15. DeGroot MA, Fang FC. NO inhibitions: Antimicrobial properties of nitric oxide. *Clin Infect Dis* 21(Suppl 2):S162-S165, 1995.
16. Coban AY, Durupinar B. The effect of nitric oxide combined with fluoroquinolones against *Salmonella enterica* serovar Typhimurium *in vitro*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98:419-423, 2003.
17. McElhaney-Feser GE, Rauli RE, Cihlar RL. Synergy of nitric oxide and azoles against *Candida* species *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 42:2342-2346, 1998.

18. Fitzhugh AL, Keefer LK. Diazeniumdiolates: Pro- and antioxidant applications of the «NONOates». *Free Radic Biol Med* 28:1463-1469, 2000.
19. Coban AY, Bayramoglu G, Ekinci B, Durupinar B. Investigation of antibacterial effect of nitric oxide. *Mikrobiyol Bul* 37:151-155 (In Turkish), 2003.
20. Coban AY, Durupinar B. The investigation of the efficacy of nitric oxide against *Mycobacterium tuberculosis* *in vitro*. *OMU Tip Derg* 19:191-194 (In Turkish), 2002.
21. Coban AY, Ekinci B, Birinci A, Durupinar B. Investigation of the susceptibilities of rapidly growing non-tuberculosis mycobacteria to nitric oxide donor DETA-NO. *Mikrobiyol Bul* 35:513-517 (In Turkish), 2001.
22. Ghaffari A, Neil DH, Ardakani A, Road J, Ghahary A, Miller CC. A direct nitric oxide gas delivery system for bacterial and mammalian cell cultures. *Nitric Oxide* 12:129-140, 2005.
23. McMullin BB, Chittock DR, Roscoe DL, Garcha H, Wang L, Miller CC. The antimicrobial effect of nitric oxide on the bacteria that cause nosocomial pneumoniae in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Respir Care* 50:1451-1456, 2005.

# Diferencias según el sexo en la variabilidad de la frecuencia cardíaca luego de traumatismo craneoencefálico

## *Sex differences in heart rate variability following acute traumatic brain injury*



Shameran Slewa-Younan, Columnista Experta de SIIC  
Post-Doctoral Research Fellow, Rehabilitation Studies Unit, Faculty of Medicine, University of Sydney, Sydney, Australia  
Ian J. Baguley, MBBS, University of Sydney, Sydney, Australia  
Ian D. Cameron, MBBS, PhD in Medicine, University of Sydney, Sydney, Australia  
Roxana E. Heriseanu, MBBS, University of Bucharest, Bucarest, Rumanía

### Abstract

**Background:** *Sex differences in outcome following traumatic brain injury (TBI) are becoming increasingly recognised. This paper examines whether such differences are found on measures of heart rate variability (HRV), a measure previously found to correlate with injury severity and outcome.* **Materials, methods and results:** *Data was collected on 16 subjects with TBI and their age and sex matched controls. Data included injury details, continuous electrocardiograph recordings and rehabilitation outcome. Evidence of cardiac dysfunction was found in the TBI data compared to their matched healthy controls. Furthermore, there was preliminary suggestion of sex differences in the HRV parameters of the TBI group.* **Conclusions:** *These group findings replicate previous literature on HRV following TBI. The need to follow-up this paper with larger sample of TBI subjects in order to thoroughly examine sex differences in HRV parameters is recommended.*

**Key words:** traumatic brain injury, sex differences, heart rate variability



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

### Resumen

**Antecedentes:** Se reconocen cada vez más diferencias según el sexo en el pronóstico luego del traumatismo craneoencefálico (TCE). Este artículo examina si dichas diferencias se observan en los valores de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), medida de la cual se halló previamente que se correlacionaba con la gravedad de la lesión y su pronóstico. **Materiales, métodos y resultados:** Se obtuvieron datos de 16 sujetos que habían sufrido un TCE y de controles apareados por edad y sexo. Los datos incluyeron detalles del traumatismo, registro electrocardiográfico continuo y resultado de la rehabilitación. Se observaron pruebas de disfunción cardíaca en los datos del TCE comparados con sus controles sanos apareados. Además, hubo una sugerencia preliminar de diferencias según el sexo en los parámetros de la VFC del grupo con TCE. **Conclusiones:** Los hallazgos en este grupo concuerdan con la bibliografía sobre la VFC luego de un TCE. Es recomendable que este trabajo continúe con otros artículos en los que se realicen estudios con una muestra más grande de sujetos con TCE para examinar detalladamente las diferencias según el sexo en los parámetros de la VFC.

**Palabras clave:** lesión cerebral traumática, diferencias de sexo, variabilidad de la frecuencia cardíaca

### Introducción

Se calcula que en todo el mundo 430 de cada 100 000 personas sufren un traumatismo craneoencefálico (TCE). Esto representa una incidencia anual mayor que la del cáncer de mama, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), la esclerosis múltiple (EM) y la lesión medular combinadas.<sup>1</sup> Además, aunque cualquier persona puede sufrir un TCE, es más frecuente entre las de 20 a 30 años. En consecuencia, su incidencia es máxima entre quienes se encuentran en la flor de la vida, y coincide con importantes acontecimientos como la finalización de la educación, el desarrollo de sus carreras y el establecimiento de sus fami-

lias. No es sorprendente entonces que los costos económicos y sociales del TCE puedan ser sustanciales dado que este tipo de lesión crea una discapacidad que dura toda la vida.<sup>2</sup>

Uno de los factores más importantes que median la incidencia del TCE es el sexo de un paciente. Algunos informes epidemiológicos indican que los hombres tienen mayor representación entre los pacientes con TCE menores de 65 años, mientras que este patrón se invierte en entre quienes superan esa edad.<sup>3</sup> Tradicionalmente no se ha examinado si el sexo de un paciente puede ser un factor que desempeñe algún papel en el pronóstico posterior al TCE. Sin embargo, a medida que los científicos obtienen un mayor conocimiento del cerebro humano sano y conocen mejor las similitudes y las diferencias que existen entre hombres y mujeres, la investigación sobre el pronóstico del TCE ha comenzado a tener en cuenta la influencia potencial que puede desempeñar el sexo de un paciente en la determinación de su pronóstico.<sup>4</sup> En efecto, en las últimas décadas, los adelantos en las tecnologías de neuroimágenes condujeron a mejorar el conocimiento de las diferencias estructurales y funcionales del encéfalo según el sexo.

Recepción: 11/2/2007 - Aprobación: 16/9/2007  
Primera edición, [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): 21/10/2007

**Enviar correspondencia a:** Shameran Slewa-Younan, Rehabilitation Studies Unit, Faculty of Medicine, University of Sydney, 2145 NSW, Wentworthville, Australia  
[shameran@biru.wsahs.nsw.gov.au](mailto:shameran@biru.wsahs.nsw.gov.au)

**Patrocinio:** Esta investigación fue financiada por un subsidio para investigaciones importantes de la *NSW Motor Accidents Authority (MAA)*. Además, este estudio forma parte de la especialización posdoctoral de Shameran Slewa-Younan, quien recibió fondos del *National Health and Medical Research Council (NHMRC)* de Australia.

**Agradecimiento:** Al personal de investigación de la UCI que ayudó a recoger los datos, y también al personal del Laboratorio de Endocrinología en ICPMR del *Westmead Hospital* por su asistencia con la determinación de las hormonas sexuales.

## Diferencias de la estructura encefálica

En relación con la neuroanatomía, los científicos comunicaron una diferencia según el sexo en el tamaño de muchas áreas corticales y subcorticales. Por ejemplo, se informó que en relación con el volumen encefálico total algunas partes de la corteza frontal y del sistema límbico parecen ser mayores en las mujeres, mientras que partes de la corteza parietal como la amígdala son más grandes en los hombres.<sup>5-7</sup> Otra estructura que muestra diferencias según el sexo es el cuerpo caloso, y hay pruebas crecientes de que la rodilla del cuerpo caloso es más voluminosa en las mujeres.<sup>8-10</sup> También se comunicaron diferencias anatómicas según el sexo a nivel celular. A partir de muestras obtenidas *post mortem*, se informó que de las seis capas presentes en la corteza, dos muestran más neuronas por unidad de volumen en las mujeres que en los hombres.<sup>11</sup>

## Diferencias de la función encefálica

También se informaron diferencias en la función encefálica según el sexo. Algunos de los hallazgos más sólidos comunicados incluyen diferencias en el lenguaje, las habilidades visoespaciales y matemáticas, además de la lateralización de las distintas modalidades funcionales. Algunos estudios mostraron que las mujeres superan constantemente a los hombres en las pruebas de capacidad verbal general, la formación de palabras a partir de letras (anagramas) y la calidad de producción de la palabra.<sup>12</sup> Por otra parte, los hombres sobresalen en las tareas visoespaciales, como alinear un varilla vertical, discriminación derecha-izquierda, desincrustación de figuras, rotaciones mentales y localización de puntos.<sup>13</sup> Tal vez relacionadas con sus mejores habilidades visoespaciales, las diferencias en el rendimiento matemático, a favor de los hombres,<sup>14,15</sup> sólo comienzan a surgir en la universidad, lo que coincide con la introducción de una matemática con mayor base espacial.<sup>14</sup> Con el uso de tecnologías para obtener imágenes encefálicas, la idea de una mayor asimetría encefálica en los hombres es cada vez más sólida. Por ejemplo, mediante la tomografía por emisión de positrones, Gur y Gur<sup>16</sup> demostraron que si bien el flujo sanguíneo es un 15% mayor en las mujeres, los hombres mostraban un patrón más regionalizado. Asimismo, Shaywitz y col.,<sup>17</sup> a partir de un estudio por resonancia magnética funcional, informaron una diferencia clara según el sexo en la organización funcional cerebral del lenguaje. Durante las tareas fonológicas (formación de rimas), la activación cerebral se lateralizaba hacia la circunvolución frontal inferior izquierda en los hombres, mientras que las mujeres mostraban un patrón más difuso que afectaba tanto la circunvolución frontal inferior izquierda como derecha.

## Investigación de las diferencias en el pronóstico del TCE

Si se tienen en cuenta las diferencias según el sexo observadas en el cerebro; es posible sugerir que el sexo podría desempeñar un papel importante en la respuesta del cerebro a la lesión. No obstante, a pesar de este mayor conocimiento de las diferencias cerebrales según el sexo, comprender qué influencia puede tener este dimorfismo sobre el pronóstico luego de un TCE es un campo de investigación relativamente nuevo. En general, todas las investigaciones de las diferencias según el sexo luego de un TCE pueden ser divididas en dos categorías: experimental y clínica. En este caso, los estudios experimentales se refieren a investigaciones en animales en los que se evaluó la cuestión de las diferencias según el sexo en el pronósti-

co del TCE mediante el examen de marcadores biológicos, por ejemplo, la peroxidación de los lípidos,<sup>18</sup> o el estado funcional, a partir de la actividad realizada.<sup>19</sup>

Por otra parte, las investigaciones clínicas son aquellos estudios que intentaron examinar el papel que puede desempeñar el sexo de un paciente sobre su pronóstico luego de un TCE. Aquí las variables utilizadas para evaluar la hipótesis de las diferencias según el sexo varían ampliamente desde marcadores biológicos como las complicaciones inmediatas en la unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>20</sup> hasta medidas de base comunitaria más globales como el retorno al trabajo.<sup>21</sup> Una de las características más sobresalientes de los estudios clínicos anteriores es que comparados con la categoría experimental de la investigación de las diferencias según el sexo, los artículos clínicos son de menor cantidad y a menudo tienen resultados contradictorios. Además, la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha se centraron en la lesión cerebral leve y utilizaron distintos criterios de valoración, como la incidencia de sintomatología posconmocional.<sup>22</sup> El enfoque sobre los pacientes que han sufrido un TCE moderado a grave conduce a una mayor reducción en la cantidad y el alcance de la investigación anterior en las diferencias según el sexo. En general, estas investigaciones se pueden agrupar con los estudios que analizaron la respuesta clínica a partir de las variables del período de hospitalización inmediata (por ejemplo, las medidas fisiológicas) y los estudios que examinan la rehabilitación posterior o el período de alta. Para un análisis de la investigación anterior sobre las diferencias según el sexo en el TCE véase Kirkness y col.<sup>23</sup> Es interesante señalar que una de las teorías principales postuladas para explicar la ventaja de las mujeres, demostrada en una gran cantidad de artículos,<sup>24-26</sup> es la referente al papel de las hormonas sexuales femeninas circulantes. Específicamente, algunos modelos animales sugieren que la progesterona puede ser neuroprotectora, y algunos estudios informan mejor supervivencia neuronal con la administración de progesterona a machos o hembras ovariectomizadas.<sup>18</sup> Para una revisión de la hipótesis de la progesterona véase Stein.<sup>27</sup>

## Variabilidad de la frecuencia cardíaca

En este artículo queremos analizar si las diferencias según el sexo comunicadas previamente en el pronóstico del TCE se observan en las medidas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), parámetro correlacionado previamente con la gravedad y el pronóstico de la lesión. La VFC se refiere a variaciones pequeñas normales en el intervalo temporal entre los latidos sucesivos y refleja el equilibrio de la regulación de la frecuencia cardíaca por el sistema nervioso autónomo. Es una medida de la regulación cerebral del ritmo cardíaco y ha sido sugerida como medida sensible de la integridad bulbar. Se puede analizar la VFC para proporcionar información sobre las influencias de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático sobre el corazón. Mediante el análisis espectral se identificaron tres bandas de frecuencia: muy baja frecuencia (MBF, intervalo 0-0.04 Hz), baja frecuencia (BF, intervalo 0.04-0.15 Hz) y alta frecuencia (AF, intervalo 0.15-0.4 Hz). La suma de estos tres valores se denomina potencia total. Los cambios de MBF ocurren menos de tres veces por minuto y no se ha identificado un proceso fisiológico causal<sup>28</sup> y como tal no ha sido examinado en este artículo. Los cambios de BF ocurren alrededor de 6 veces por minuto y representan la VFC simpática relacionada con los barorreceptores mediada a través de los componentes

supramedular y medular del sistema nervioso autónomo (SNA).<sup>29-31</sup> Los cambios de AF se relacionan con la arritmia del seno respiratorio, la fluctuación cíclica de la frecuencia cardíaca con la respiración (aumento de la frecuencia cardíaca durante la inspiración y reducción durante la espiración), que es controlada por los centros bulbares y está mediada por eferentes parasimpáticos en el nervio vago.<sup>29</sup> Sobre esta base, el cociente entre la potencia de BF y AF (cociente BF/AF) representa la interrelación entre las influencias simpática y parasimpática sobre el corazón.<sup>30</sup>

La disminución de la VFC se asocia con distintos trastornos fisiológicos que incluyen cardiopatía, sepsis y diabetes.<sup>32</sup> El TCE también se asocia con una disfunción autónoma importante y la reducción de la potencia de la VFC se asocia positivamente con la gravedad y el pronóstico de la lesión en los pacientes con TCE.<sup>33-35</sup> Más aun, se ha relacionado un mayor riesgo de mortalidad con una reducción de la potencia de BF luego del traumatismo del SNC.<sup>36</sup> La investigación en población sana demostró la existencia de diferencias en la función cardiovascular según el sexo, que hacen más probable que los hombres sufran enfermedad cardiovascular.<sup>37</sup> Además, se estableció firmemente la relación entre la VFC reducida y un riesgo aumentado de muerte por arritmia en la cardiopatía coronaria.<sup>38</sup> En consecuencia, se postula que la VFC puede ofrecer un medio novedoso para investigar las diferencias según el sexo comunicadas luego de un TCE. Hasta la fecha no existe ningún estudio publicado que haya intentado examinar la presencia de diferencias según el sexo en las medidas de la VFC luego del TCE. Por lo tanto, dado lo novedoso de esta área, no se hicieron predicciones específicas. En cambio, se postuló que existirían algunas diferencias según el sexo en las medidas de la VFC. Más aun, el examen de la bibliografía previa hacía esperar que los supervivientes de un TCE tendrían parámetros de VFC reducidos en comparación con sus controles apareados por sexo y edad.

## Método

### Sujetos

Se consideró la inclusión de todos los ingresos consecutivos a la unidad de cuidados intensivos (UCI) de un hospital para traumatismos mayores localizado en la zona metropolitana de Sydney para el tratamiento de TCE no penetrante. Se exigió que todos los participantes cumplieran los criterios de inclusión de haber sufrido un traumatismo de cráneo moderado a grave (según lo indicaba su puntaje en la *Glasgow Coma Score* (GCS)<sup>39</sup>  $\leq 12$  o una duración  $\geq 24$  horas en la *Post Traumatic Amnesia* [PTA, Westmead PTA] *Scale*,<sup>40</sup> y tener entre 15 y 50 años. Además, se adoptó la edad límite ( $\leq 50$  años) que se utiliza comúnmente para separar a las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas<sup>41,42</sup> y es la edad en la cual tiene lugar una declinación continua de las concentraciones de testosterona en los hombres.<sup>43</sup> En un esfuerzo por descartar variables de confusión potenciales, los criterios de exclusión fueron un traumatismo craneoencefálico previo, el antecedente de drogadicción o alcoholismo y diagnóstico previo de enfermedad psiquiátrica. Más aun, para evitar la confusión de la gravedad inicial del traumatismo, los pacientes –tanto hombres como mujeres– fueron apareados también según su puntaje inicial en la GSC en el lugar del hecho. En consecuencia, se incluyeron en este estudio 16 pacientes (8 hombres [edad promedio = 29, DE = 10] y 8 mujeres (edad promedio = 29, DE = 10). Además, como otro brazo del estudio intentaba examinar las concentraciones de las hormonas sexuales endógenas en el momento del traumatismo sobre el pronóstico funcional posterior,

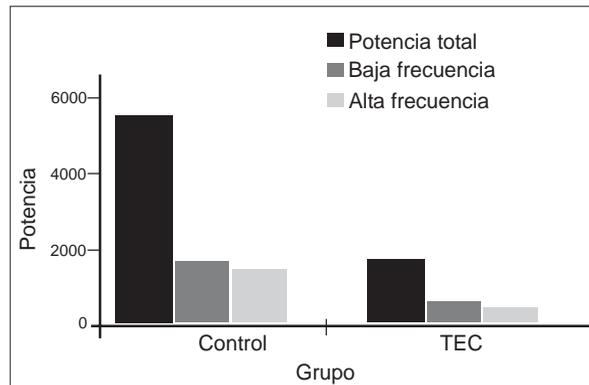


Figura 1. Potencia en la banda de frecuencias por grupo.

podimos determinar que todas las mujeres incluidas en este estudio no eran menopáusicas y se determinaron las concentraciones de hormonas sexuales los días 1 y 7 a partir del horario del traumatismo (HT).

El grupo control consistió en una muestra por conveniencia apareada por sexo y edad reclutada entre los miembros del personal del hospital, sus familias y amigos. Para el grupo control sano apareado con los pacientes con TCE la edad promedio fue de 32 años (DE = 10) en los hombres y de 27 años (DE = 8) en las mujeres. Por último, fueron excluidos todos aquellos que tuvieran antecedentes de cardiopatía, diabetes u otro tipo de deterioro neurológico o recibieran medicaciones cardiovasculares. Se registraron 10 minutos del ECG a 1 000 Hz con el sistema ADInstruments Powerlab®, para su análisis posterior, durante el cual los sujetos permanecieron en decúbito supino. En el grupo de pacientes, los datos de la VFC se recogieron el día 7 desde el HT.

Se obtuvo el consentimiento escrito de los participantes (en el caso de los controles sanos) y de las "personas responsables" (en el caso de los pacientes con TCE), en concordancia con el *National Health and Medical Research Council* de Australia.

### Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca

Se realizaron análisis lineales de la FVC (análisis de frecuencia y análisis espectral) mediante el módulo para Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca del programa informático ADInstruments Chart (V5.0). La señal fue procesada con un filtro de paso bajo de 40 Hz antes de identificar automáticamente los intervalos R-R. Luego se volvieron a

Tabla 1. Resumen de los datos de las concentraciones de las hormonas sexuales.

	Hora 1 (dentro de las 12 horas del HT)	Hora 2 (día 7 desde el HT)	Intervalos de referencia normales
<b>Mujeres (n = 8)</b>			
Progesterona (nmol/l)	6.4 ± 5.2	0.8 ± 0.3	0.006-15
Estradiol (E2; pmol/l)	225.5 ± 123.2	118.1 ± 62.0	130-1300
Hormona luteinizante (LH; IU/l)	4.6 ± 4.2	0.9 ± 1.2	1-17
Hormona foliculoestimulante (FSH; IU/l)	3.9 ± 2.9	1.1 ± 0.4	0.6-56.6
<b>Hombres (n = 8)</b>			
Testosterona (total; nmol/l)	15.4 ± 7.1	5.9 ± 6.9	9-34.7

HT: horario del traumatismo.

procesar manualmente los latidos anómalos y se excluyeron del análisis posterior las extrasístoles genuinas. Se realizó el análisis espectral para calcular las bandas de frecuencia BF y AF y se calculó el cociente BF/AF. Para lograrlo, el programa informático aplica una transformación rápida de Fourier para volver a tomar datos de una muestra a través de una ventana Welch con una superposición del 50%.<sup>29</sup>

### Análisis estadísticos

Se analizaron los datos grupales para los grupos con TCE y control, y para hombres y mujeres dentro de cada grupo con el uso de la prueba U de Mann-Whitney. Se empleó un nivel alfa estricto de 0.01 dado que estábamos interesados en las cinco variables de VFC que se mencionan en la Tabla 2.

El análisis convencional de BF/AF ubica la hiperactividad parasimpática en una escala limitada entre 0 y 1 mientras mantiene la hiperactividad simpática en una escala de extremo abierto. Esto sirve para reducir la variabilidad de BF/AF en los sujetos con hiperactividad simpática. Por lo tanto, para mostrar mejor esta variabilidad, se transformó el estándar BF/AF mediante el cálculo de su logaritmo natural.

Todos los análisis se llevaron a cabo con el uso del paquete SPSS, versión 14.0.

### Resultados

La Tabla 1 presenta un resumen de las concentraciones en el tiempo de las hormonas sexuales de los sujetos con TCE. Los datos de la hora 1 representan las muestras de sangre extraídas tan cerca como fuera posible del HT con un tiempo medio de 127 minutos en las mujeres (intervalo 4-660) a 96 minutos en los hombres (intervalo 6-734). Las muestras de sangre de la hora 2 fueron extraídas en el día 7 desde el HT. Se realizaron determinaciones de progesterona, estradiol y testosterona total con el analizador DPC Immulite 2000 (sensibilidad analítica; progesterona 0.3 nmol/l, estradiol 55 pmol/l y testosterona 0.5 nmol/l). Se determinaron las concentraciones de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) con el analizador Roche Modular Analytics E170 (sensibilidad analítica; LH 0.1 UI/l, FSH 0.1 UI/l). En la Tabla 1 se presentan

también los intervalos de referencia normales utilizados en nuestro instituto con fines comparativos. Se puede observar que en ambos sexos, las concentraciones de las hormonas sexuales endógenas de los sujetos caen desde la hora 1 a la hora 2. Con el uso de la prueba de Wilcoxon para datos apareados pudimos confirmar que existía una caída estadísticamente significativa de la progesterona ( $Z = -2.51$ ,  $p < 0.01$ ) en las mujeres y de la testosterona en los hombres ( $Z = -2.55$ ,  $p < 0.01$ ) a la hora 2.

En la Tabla 2 se presentan los datos que comparan a los 16 sujetos con TCE con sus controles sanos apareados por edad y sexo. Como podría esperarse, no existe ninguna diferencia significativa en la edad entre los grupos ni en los sexos dentro de cada grupo. Aunque el tamaño de nuestra muestra no permitiría efectuar una comparación estadística entre los sexos sobre el modo de la lesión, la inspección de las cifras no puso de manifiesto ningún patrón claro. Se observó que los sujetos con TCE tenían una frecuencia cardíaca media significativamente mayor que los controles (91.5 comparado con 69.7 latidos por minuto,  $U = 54.0$ ,  $p < 0.005$ ). El análisis de Fourier de la VFC mostró una potencia total más baja en el grupo con TCE comparado con los controles (1 628.7 comparado con 5 287.1  $\text{ms}^2$ ,  $U = 44.0$ ,  $p < 0.001$ ), además de una BF inferior (453.9 comparado con 1 675.2  $\text{ms}^2$ ,  $U = 33.0$ ,  $p < 0.001$ ) y AF (307.4 en comparación con 1 570.6  $\text{ms}^2$ ,  $U = 43.0$ ,  $p < 0.005$ ). En el grupo con TCE, las mujeres presentaron una frecuencia cardíaca media significativamente mayor que los hombres (106.7 comparado con 76.1 latidos por minuto,  $U = 4.0$ ,  $p < 0.002$ ). No se observó ninguna otra diferencia significativa entre hombres y mujeres en las otras variables de la VFC. Por último, no hubo ninguna diferencia significativa señalada dentro del grupo control en ninguna de las medidas de VFC.

### Discusión

Algunos estudios de laboratorio comunican constantemente que las mujeres muestran pronósticos más favorables que los hombres luego del TCE.<sup>44</sup> Se oponen a ello las investigaciones clínicas (en seres humanos) donde la dirección de los resultados ha sido variada.<sup>45</sup> Se identificaron algunos factores que pueden contribuir potencialmente a la incoherencia de los resultados clínicos como la falta de apareamiento preciso por sexos en temas como la edad en el momento del traumatismo y la gravedad inicial de la lesión.<sup>23</sup> También se comunicó que el tamaño desigual de las muestras contribuye al error estadístico y, por lo tanto, pueden variar los resultados verdaderos.<sup>4</sup> En consecuencia, en este artículo evaluamos estas cuestiones al seleccionar una cantidad igual de pacientes de sexo masculino y femenino que fueron apareados según su edad en el momento de la lesión (dentro de los 2 años) y según la gravedad inicial de la lesión sufrida. El propósito primario de este estudio fue comunicar datos de un estudio piloto realizado para determinar si los parámetros de VFC de los pacientes con TCE diferían según el sexo.

Tabla 2. Características de los grupos.

Variables	Media de los controles (SD)		Media del TEC (SD)		Media normativa (SD) *
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	
Edad	32 (10)	27 (8)	29 (10)	29 (10)	
GCS en la escena			7 (4)	8 (5)	
GOS en el día 7			2 (2)	3 (2)	
Modo de la lesión, n:					
AVM					
Conductor			5	5	
Pasajero			0	1	
Peatón			1	1	
Otros			2	1	
Datos de VFC					
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	69 (14)	71 (9)	74 (10)	101 (17)	
Potencia total ( $\text{ms}^2$ )	5 551 (5 804)	5 023 (5 432)	2 870 (3 746)	387 (256)	3 466 (1 018)
BF ( $\text{ms}^2$ )	1 961 (1 828)	1 389 (1 296)	802 (1250)	106 (126)	1 170 (416)
AF ( $\text{ms}^2$ )	1 830 (2 675)	1 310 (2 027)	576 (833)	40 (59)	975 (203)
Cociente BF/AF	2.9 (2.4)	1.9 (1.2)	2.5 (1.8)	5.1 (4.2)	1.5-2.0
(Log n) Cociente BF/AF	0.7 (0.9)	0.4 (0.7)	0.7 (0.7)	0.9 (1.8)	-

AVM = accidente de vehículo a motor.  
 $\text{ms}^2$  = Milisegundos al cuadrado. \* Malik M. *Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.* Circulation 93:1043-1065, 1996.

Compatible con estudios previos de VFC en la población con TCE, hallamos pruebas de una alteración de la regulación cardíaca en los pacientes con TCE comparados con controles sanos apareados por edad. Cuando examinamos las diferencias según el sexo dentro del grupo, se observó que en el grupo de los pacientes, las mujeres mostraban frecuencias cardíacas medias significativamente más altas. Por último, no se observaron diferencias significativas según el sexo entre los controles sanos.

En 1977, Lowensohn y cols.<sup>46</sup> demostraron por primera vez que el daño encefálico agudo reduce todos los cambios cíclicos normales en la frecuencia cardíaca. Desde entonces aparecieron algunos artículos que han sugerido una asociación entre las variaciones de la frecuencia cardíaca y la lesión encefálica y, en consecuencia, nuestro hallazgo de una disfunción cardiofisiológica en el grupo con TCE es compatible con esos trabajos.<sup>33,34,47</sup> Se considera que surgen cambios en la frecuencia cardíaca absoluta y una reducción de la variabilidad porque el sistema nervioso autónomo puede ser menos activo en los pacientes con TCE que en los controles sanos. En efecto, Goldstein y col.<sup>48</sup> propusieron que la disfunción en la VFC luego de la lesión encefálica aguda puede estar relacionada con la pérdida de la interrelación entre los sistemas autónomo y cardiovascular o, como lo denominaron, con el "efecto de desacople".

No se estudió hasta la fecha el impacto que puede tener el sexo del paciente sobre los parámetros de VFC luego del TCE. Los artículos que analizaron las diferencias según el sexo de los parámetros de VFC en voluntarios sanos informaron que existe similitud entre los sexos en relación a la media y el desvío estándar de la porción del intervalo R-R del electrocardiograma (intervalos entre las deflexiones positivas del complejo QRS, que involucra la despolarización de las células cardíacas ventriculares). Además, aunque el análisis espectral de los datos de la VFC produce patrones menos constantes de las diferencias según el sexo, por lo general se ha comunicado que los hombres muestran mayor cantidad de potencia total y potencia de BF, mientras que existe un predominio de potencia de AF en los patrones de VFC de las mujeres. Tener en cuenta los sustratos fisiológicos de estos parámetros de la VFC permite el mejor conocimiento de las diferencias comunicadas entre los sexos. Se ha propuesto la potencia de BF como índice de la modulación simpática porque aumenta durante el estrés mental y la inclinación de la cabeza,<sup>49</sup> y existen cantidades excesivas de actividad simpática relacionadas con la mayor susceptibilidad a las arritmias fatales y la cardiopatía coronaria. Por el contrario, se sugiere que la potencia de AF refleja arritmias sinusales respiratorias mediadas por el vago, aumenta con la respiración metronómica y se asocia con una función cardiovascular sana.<sup>50</sup> En consecuencia, se propuso que esta combinación de mayor potencia de AF y potencia reducida de BF en las mujeres les brinda protección contra las cardiopatías coronarias.<sup>38</sup>

Si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros de la potencia de VFC en nuestro estudio, surgieron algunos patrones. En relación con la potencia de BF, los hombres –independientemente del grupo– mostraron niveles más altos, lo que es compatible con los hallazgos comunicados previamente en controles sanos.<sup>51</sup> Sin embargo, las mujeres no mostraron niveles más altos de potencia, según se predice a partir de la bibliografía de la población sana, y en realidad las mujeres parecieron tener una potencia de AF muy reducida al compararlas con los pacientes de sexo masculino. Más aun, esta dirección hacia parámetros subóptimos de la VFC en las mujeres con TCE se reflejó en su frecuencia cardíaca media, la cual fue estadísticamente mayor que la de los hombres. Por lo tanto, parece que si bien los pacientes fueron apareados de acuerdo con la gravedad de la lesión y no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en los puntajes de la *Glasgow Outcome Score* (GOS) el día 7, las mujeres tuvieron una disfunción cardiofisiológica mayor según lo demostraron sus parámetros de VFC al compararlas con los hombres con TCE. Esto parece sugerir que la VFC puede ser muy sensible a la indexación de las diferencias fisiológicas básicas entre los sexos y es posible que las escalas no lo sean.

Este estudio presenta varias limitaciones. El pequeño tamaño de la muestra es el reflejo de la dificultad para reclutar gran cantidad de mujeres con TCE dado que la relación hombre:mujer en el TCE es aproximadamente 3:1. En el futuro, esto podría ser superado mediante la conducción de estudios multicéntricos. Una de las principales preocupaciones de los estudios con pequeña cantidad de sujetos es la mayor probabilidad de errores de tipo I; sin embargo, en este estudio se intentó evitarlo con el empleo de un nivel alfa más estricto para la significación. Otro factor que debe ser tenido en cuenta en estudios futuros es la actividad física premórbida o la capacidad de tener un estado físico adecuado en los sujetos. El entrenamiento físico regular puede afectar mucho la frecuencia cardíaca y la VFC. Los trabajos futuros también deben tener en cuenta las medidas de altura y peso para lograr un grupo de sujetos mejor apareados. Por último, se debe controlar la relación entre los parámetros de VFC y las concentraciones de las hormonas sexuales en el momento en que se realizan las pruebas. Como tales, actualmente nos encontramos en el proceso de completar un estudio multicéntrico de gran tamaño que intenta examinar el impacto de las hormonas sexuales endógenas sobre el pronóstico inmediato y a largo plazo luego del TCE, que incluye las mediciones de la VFC.

En concordancia con la bibliografía anterior, pudimos demostrar que los pacientes con TCE parecen tener una alteración de la regulación cardíaca cuando fueron comparados con sus controles sanos apareados por edad. Además, se observaron algunas pruebas de la existencia de diferencias según el sexo en los parámetros de VFC luego del TCE, aunque no alcanzaron significación estadística. No obstante, es bien justificada la necesidad de seguir examinando el sexo como factor que determina el pronóstico luego del TCE, dadas las investigaciones limitadas de esta área. En resumen, los hallazgos de este estudio destacan la importancia creciente de la investigación de las diferencias según el sexo en el TCE.

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. Fearnside MR, Simpson DA. Epidemiology. In: Reilly PL, Bullock R (eds). *Head injury: Pathophysiology and management* (2nd ed.). London: Hodder Arnold, pp. 3-25, 2005.
2. Khan F, Baguley IJ, Cameron ID. Rehabilitation after traumatic brain injury. *Med J Aust* 178:290-295, 2003.
3. Pentland B, Jones PA, Roy CW, Miller JD. Head injury in the elderly. *Age Ageing* 15(4):193-202, 1986.
4. Slewa-Younan S, Green AM, Baguley IJ, Gurka JA, Marosszeky JE. Sex differences in injury severity and outcome measures after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 85(3):376-379, 2004.
5. Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS Jr. et al. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 11(6):490-497, 2001.
6. Becker JB, Beer ME. The influence of estrogen on nigrostriatal dopamine activity: behavioral and neurochemical evidence for both pre- and postsynaptic components. *Behav Brain Res* 19(1):27-33, 1986.
7. Thorley RR, Wertsch JJ, Klingbeil GE. Acute hypothalamic instability in traumatic brain injury: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 82(2):246-249, 2001.
8. Pavot W, Diener E. Review of the satisfaction with life scale. *Psychol Assess* 5(2):164-172, 1993.
9. Becker R, Benes L, Sure U, Hellwig D, Bertalanffy H. Intrathecal baclofen alleviates autonomic dysfunction in severe brain injury. *J Clin Neurosci* 7(4):316-319, 2000.
10. Solomon GE. Diencephalic autonomic epilepsy caused by a neoplasm. *J Pediatr* 83:277-280, 1973.
11. Witelson SF, Glezer II, Kigar DL. Women have greater density of neurons in posterior temporal cortex. *J Neurosci* 15(5 Pt 1):3418-3428, 1995.
12. Hyde JS. Gender differences in verbal ability: A meta-analysis. *Psychol Bull* 104(1):Jul-69, 1988.
13. Delgado AR. Sex differences in visuospatial ability: Do performance factors play such an important role? *Mem Cognit* 24(4):510, 1996.
14. Benbow CP. Sex differences in mathematical reasoning ability in intellectually talented preadolescents: Their nature, effects, and possible causes. *Behav Brain Sci* 11(2):225-232, 1989.
15. Kaufman AS. Is the pattern of intellectual growth and decline across the adult life span different for men and women? *J Clin Psychol* 47(6):812, 1992.
16. Gur RE, Gur RC. Gender differences in regional cerebral blood flow. *Schizophr Bull* 16(2):247-254, 1990.
17. Shaywitz BA. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature* 373(6515):609, 1995.
18. Roof RL, Hall ED. Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone. *J Neurotrauma* 17(5):367-388, 2000.
19. O'Connor CA, Cernak I, Vink R. Interaction between anesthesia, gender, and functional outcome task following diffuse traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma* 20(6):533-541, 2003.
20. Coimbra R, Hoyt DB, Potenza BM, Fortlage D, Hollingsworth-Fridlund P. Does sexual dimorphism influence outcome of traumatic brain injury patients? The answer is no! *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care* 54(4):689-700, 2003.
21. Groswasser Z, Cohen M, Keren O. Female TBI patients recover better than males. *Brain Inj* 12(9):805-808, 1998.
22. Santa Maria MP. Stability of postconcussion symptomatology differs between high and low responders and by gender but not by mild head injury status. *Arch Clin Neuropsychol* 16(2):140, 2001.
23. Kirkness CJ, Burr RL, Mitchell PH, Newell DW. Is there a sex difference in the course following traumatic brain injury? *Biol Res Nurs* 5(4):299-310, 2004.
24. Bayir H, Marion DW, Puccio AM, Wisniewski SR, Janesko KL, Clark RS et al. Marked gender effect on lipid peroxidation after severe traumatic brain injury in adult patients. *J Neurotrauma* 21(1):1-8, 2004.
25. Wagner AK, Fabio A, Puccio AM, Hirschberg R, Li W, Zafonte RD et al. Gender associations with cerebrospinal fluid glutamate and lactate/pyruvate levels after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 33(2):407-413, 2005.
26. Mostafa G, Huynh T, Sing RF, Miles WS, Norton HJ, Thomason MH. Gender-related outcomes in trauma. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care* 53(3):430-434, 2002.
27. Stein DG. Brain damage, sex hormones and recovery: a new role for progesterone and estrogen? *Trends Neurosci* 24(7):386-391, 2001.
28. Malik M. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93(5):1043-1065, 1996.
29. Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, Van Geijn HP. Heart rate variability. *Anns Int Med* 118(6):436-447, 1993.
30. Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH. Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Cardiol Clin* 10(3):499-537, 1992.
31. Guzzetti S, Cogliati C, Broggi C, Carozzi C, Caldiroli D, Lombardi F et al. Influences of neural mechanisms on heart period and arterial pressure variabilities in quadriplegic patients. *Am J Physiol* 266(3 Pt 2):H1112-H1120, 1994.
32. Biswas AK, Scott W.A., Sommerauer J.F., Luckett P.M. Heart rate variability after acute traumatic brain injury in children. *Crit Care Med* 28(12):3907-3912, 2000.
33. Baguley IJ, Heriseanu RE, Felmingham KL, Cameron ID. Sympathetic and heart rate variability following severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 20(4):437-444, 2006.
34. Keren O, Yumatov S, Radai MM, Elad-Yarum R, Faraggi D, Abboud S et al. Heart rate variability (HRV) of patients with traumatic brain injury (TBI) during the post-insult sub-acute period. *Brain Inj* 19(8): 605-611, 2005.
35. Rapenne T, Moreau D, Lenfant F, Vernet M, Boggio V, Cottin Y et al. Could heart rate variability predict outcome in patients with severe head injury? A pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol* 13(3):260-268, 2001.
36. Goldstein B, Kempinski MH, DeKing D, Cox C, DeLong DJ, Kelly MM et al. Autonomic control of heart rate after brain injury in children. *Crit Care Med* 24(2):234-240, 1996.
37. Kuo TB, Yang CC. Sexual dimorphism in the complexity of cardiac pacemaker activity. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 283(4):H1695-H1702, 2002.
38. Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, Van de WF. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur Heart J* 19(9):1334-1341, 1998.
39. Jennett B, Teasdale G. Aspects of coma after severe head injury. *Lancet* 878-881, 1977.
40. Shores EA, Marosszeky JE, Sandanam J, Batchelor J. Preliminary validation of a clinical scale for measuring the duration of post-traumatic amnesia. *Med J Aust* 144(11):569-572, 1986.
41. Johannes CB, Crawford SL. Menstrual bleeding, hormones, and the menopausal transition. *Semin Reprod Endocr* 17(4):299-309, 1999.
42. O'Connor KA, Holman DJ, Wood JW. Menstrual cycle variability and the perimenopause. *Am J Hum Biol* 13(4):465-478, 2001.
43. Maas D, Jochen A, Lalande B. Age-related changes in male gonadal function. Implications for therapy. *Drugs Aging* 11(1):45-60, 1997.
44. Wagner AK, Willard LA, Kline AE, Wenger MK, Bolinger BD, Ren D et al. Evaluation of estrous cycle stage and gender on behavioral outcome after experimental traumatic brain injury. *Brain Res* 998(1):113-121, 2004.
45. Farace E, Alves WM. Do women fare worse: a metaanalysis of gender differences in traumatic brain injury outcome. *J Neurosurg* 93(4):539-545, 2000.
46. Lowensohn RI, Weiss M, Hon EH. Heart-rate variability in brain-damaged adults. *Lancet* 1(8012):626-628, 1977.
47. King ML, Lichtman SW, Seliger G, Ehert FA, Steinberg JS. Heart-rate variability in chronic traumatic brain injury. *Brain Inj* 11(6):445-453, 1997.
48. Goldstein B, Towell D, Lai S, Sonnenthal K, Kimberly B. Uncoupling of the autonomic and cardiovascular systems in acute brain injury. *Am J Physiol* 275(4 Pt 2):R1287-R1292, 1998.
49. Pagani M, Lombardi F, Malliani A. Heart rate variability: disagreement on the markers of sympathetic and parasympathetic activities. *J Am Coll Cardiol* 22(3):951-953, 1993.
50. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J of Physiol* 248(1 Pt 2):H151-H153, 1985.
51. Ryan SM, Goldberger AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA. Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol* 24(7):1700-1707, 1994.

# O que há (existe) de novo em óbito de crianças com diarreia aguda e choque em UTI

## *New data about death risk factors in children with diarrhea and shock*



**Marcelo Barciela Brandão**, Columnista Experto de SIC  
Médico Assistente, Hospital de Clínicas e Faculdade de Ciências Médicas  
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brasil

### Abstract

Since data collection and publication of the study conducted by Brandão MB et al in 2005: «Risk factors of death in children with acute diarrhea and shock admitted to the intensive care unit» great advances have been achieved in connection with this issue. Data from the World Health Organization show that mortality due to diarrhea in children younger than 5 years has dropped from 4 million cases to 2.1 million cases. This reduction is around 50%, but the numbers are still quite high. In Brazil, the trend was similar: in 2000, deaths due to acute diarrhea in children under 5 years represented 12% of all deaths of children that age, and in 2004, it was 6.34%. At the pediatric Intensive Care Unit mentioned in the above study, we have observed a reduction in the number of children admitted to the ICU with acute diarrhea and shock. Pediatric patients admitted to the ICU with a diagnosis of acute diarrhea and shock from March 2004 to March 2006 were studied in order to assess their profile. The review undertaken through Medline showed that no studies related to this issue were published in the last 5 years, which means that the study conducted by Brandão MB et al in 2005 is still valid, and is a reference for the management and assessment of this kind of patients.

**Key words:** acute diarrhea, shock, children, risk factors, mortality



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

Desde a coleta de dados e publicação de Brandão MB et al, 2005 em "O óbito em crianças com diarreia aguda e choque em UTI (*Risk factors of death in children with diarrhea and shock admitted to the intensive care unit*)" alguns avanços foram obtidos em relação ao tema apresentado. Os últimos números da Organização Mundial de Saúde mostram que a mortalidade global pela diarreia em crianças menores de 5 anos caiu de cerca de 4 milhões para 2.1 milhões em dados mais recentes. Foi uma queda ao redor de 50%, entretanto continua sendo um número extremamente elevado, ainda mais se observarmos que em crianças abaixo de 5 anos é a terceira causa de óbito, responsável por 17% da mortalidade, ficando (*quedando*) atrás apenas das causas neonatais (*neonatales*) com 37% (onde a diarreia representa 3% das causas de

### Resumo

Desde a coleta (*recolección*) de dados (*datos*) e publicação de Brandão MB et al, 2005 em «O óbito em crianças com diarreia aguda e choque em UTI» avanços (*progresos*) foram obtidos em relação ao tema. Dados da Organização Mundial de Saúde mostram que a mortalidade global pela diarreia em crianças menores de 5 anos caiu (*descendió*) de 4 milhões para 2.1 milhões. Foi (*Fue*) uma queda perto (*cercana a*) de 50%, entretanto continua sendo um número bastante elevado. No Brasil esta tendência se mostrou a mesma; em 2000 a diarreia aguda representava 12% das mortes em crianças abaixo de 5 anos e em 2004 passou (*progresó*) a 6.34%. Na unidade de terapia intensiva pediátrica da referida publicação, vimos cair o número de internações por diarreia aguda e choque. Para mostrarmos o que tem acontecido foi feito um levantamento (*relevamiento*) do período de março de 2004 a março de 2006, sobre as internações com diagnóstico de diarreia aguda e choque para atualizar o perfil deste tipo de paciente. Em levantamento feito através da Medline, nada de novo foi publicado em relação ao tema nos últimos 5 anos, tornando o trabalho de Brandão MB et al, 2005 ainda atual (*todavía actual*) e uma referência na condução e avaliação deste tipo de paciente.

**Palabras clave:** diarreia aguda, choque, infância, fator associado, mortalidade

mortalidade nesta categoria) e pneumonia com 17%. A situação fica mais sombria quando observamos que a desnutrição acompanha (*acompaña*) 54% destes casos e que a maioria (*mayoría*) destas mortes (*muertes*) ocorre em países em desenvolvimento. Basta observar os dados da Organização Mundial de Saúde que mostram que países desenvolvidos na Europa chegam (*llegan*) a ter índices de mortalidade por diarreia de 0.0%, mostrando com isso (*con esto*) uma relação direta com saneamento básico, alimentação e educação.

No Brasil esta tendência se mostrou da mesma forma. Dados da Organização Mundial de Saúde mostravam que em 2000 a diarreia aguda representava 12% das mortes em crianças abaixo de 5 anos. Já em 2004, segundo o Ministério da Saúde do Brasil, a diarreia passou a representar 6.34% das mortes em crianças menores de 5 anos. No estado de São Paulo, região onde foi realizado o primeiro estudo, a mortalidade de crianças menores de 5 anos por diarreia é de 1.83%, a menor taxa encontrada em nosso país, apesar (*a pesar*) de ainda ser uma taxa alta se comparada com os países do primeiro mundo.

Recepción: 4/2/2007 - Aprobación: 18/11/2007

Enviar correspondência a: Marcelo Barciela Brandão, Hospital de Clínicas e Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), 13083-060, Campinas, Brasil  
mbrandao@globo.com

Em relação ao que foi publicado nos últimos 5 anos sobre o assunto, em levantamento feito através de Medline, observamos que nada de novo foi publicado quando se trata de pacientes com diarreia aguda e choque conduzidos (*manejados*) em terapia intensiva, tornando o trabalho "O óbito em crianças com diarreia aguda e choque em UTI (*Risk factors of death in children with diarrhea and shock admitted to the intensive care unit*)" ainda atual e uma referência na condução e avaliação deste tipo de paciente.

Na unidade de terapia intensiva pediátrica onde coletamos (*recolectamos*) dados no período de fevereiro de 1994 até janeiro de 1998, vimos cair (*descender*) drasticamente nos últimos anos o número de internações por diarreia aguda e choque. Para mostrarmos o que tem acontecido foi feito (*se hizo*) um levantamento do período de março de 2004 a março de 2006, sobre as internações com diagnóstico de diarreia aguda e choque para atualizar o perfil deste tipo de paciente.

Foram internadas no período de março de 2004 a março de 2006 na unidade de terapia intensiva pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas (HC-UNICAMP) 14 crianças com diagnóstico de diarreia aguda e choque. A idade (*La edad*) variou de 1 mês a 134 meses, com uma mediana de 4.5 meses. O tempo de internação variou de 9 horas a 264 horas (11 dias), com uma mediana de 63.5 horas (2.6 dias). Dos (*Entre los*) 14 pacientes internados 1 evoluiu (*evolucionó*) para óbito com menos de 24 horas de internação. Em 12 pacientes foi obtida o base excess que variou de -0.9 a -29.9 com uma mediana de -12.6. Dos 14 pacientes 3 foram submetidos a ventilação pulmonar mecânica (VPM). Pelo número pequeno da amostra (*muestra*) não foram excluídos pacientes. Entre 14 pacientes, 2 eram portadores de síndrome da imunodeficiência adquirida (sida), 1 apresentava pneumonia, 1 era portador de síndrome de Down com cardiopatia associada e 1 além do quadro de diarreia e choque apresentava convulsão.

O primeiro dado que chama a atenção quando comparamos esta série com a série do estudo publicado em 2005 é a diminuição dramática do número de pacientes estudados. No primeiro estudo foram incluídos 71 pacientes (17.8 pacientes/ano) e neste 14 (7 pacientes/ano) sendo que se utilizarmos os mesmos critérios de exclusão do estudo original este número cai para 10 pacientes (5 paciente/ano), uma queda de 7 vezes em relação ao primeiro estudo. Esta queda (*descenso*) deve estar relacionada às melhorias nas condições básicas de saúde, educação/orientação da população em relação à doença estudada, dados

estes que se refletem (*reflejan*) tanto na queda da taxa de mortalidade por diarreia em crianças menores de 5 anos no mundo e no Brasil.

Associado ao baixo número de internações observa-se, como seria de se esperar, um queda na mortalidade, onde na primeira série foi de 15 óbitos em 71 pacientes contra 1 óbito em 14 ou 10 pacientes, uma queda substancial, mas ainda bastante elevada.

A faixa etária (*grupo etario*) acometida manteve (*mantuvo*) o mesmo perfil da primeira série, predominaram pacientes abaixo de 12 meses, com 10 pacientes abaixo de 6 meses de idade. Apenas 1 paciente estava acima de 5 anos e mesmo assim este era portador de sida.

Em relação aos pacientes que evoluíram para VPM, observamos 3 em 14 pacientes, na série anterior 52 em 71 pacientes evoluíram para VPM, apesar do número pequeno de pacientes podemos observar uma queda, mas mesmo assim manteve-se elevada mostrando uma correlação com a gravidade dos casos como já fora mostrado em Brandão MB et al, 2005. Da mesma forma quando se avalia o BE onde apenas 1 paciente apresentava níveis normais, todos os outros com níveis significativamente baixos, demonstrando um distúrbio metabólico importante e esperado em um quadro grave de diarreia.

A doença diarreica (*enfermedad diarreica*) continua sendo um problema grave na saúde pública global apesar de observarmos uma diminuição nas causas de óbito. Permanecendo como uma das principais causas de óbito entre pacientes menores de 5 anos de idade nos países do terceiro mundo incluindo os em desenvolvimento. Apesar dos esforços (*esfuerzos*) mundiais em diminuir estes números observamos que os principais fatores de risco continuam relacionados à pobreza com a falta de saneamento básico encontrado nos países que enfrentam este problema. A literatura mostra uma escassez de trabalhos a respeito da condução dos casos mais graves, tal fato pode ser explicado pelas condições econômicas destes países não permitirem um investimento (*inversión*) em unidades de terapia intensiva, mesmo porque o investimento deve ser feito na atenção primária que não permitiria que tantos casos evoluíssem (*evolucionasen*) de forma tão (*tan*) grave. Assim a doença diarreica associada ao choque é considerada uma doença prevenível (*prevenible*) e, portanto evitável assim como sua evolução para o óbito, sendo que um mínimo de investimento em saneamento básico e saúde pública poderiam levar ao seu desaparecimento tal como ocorre nos países desenvolvidos onde tais (*tales*) condições estão presentes.

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

1. World Health Organization. Child and adolescent health and development Available from [www.who.int/child-adolescent-health](http://www.who.int/child-adolescent-health).

2. Datasus, Ministério da Saúde (Brasil). Available from [tabnet.datasus.gov.br](http://tabnet.datasus.gov.br). Accessed 1 October 2006.

3. Brandão MB et al. O óbito em crianças com diarreia aguda e choque em UTI. Rev Assoc Med Bras 51(4):237-240, 2005.

# La relación entre el índice de masa corporal y el nivel de la vitamina D difiere según la edad y el origen étnico

## *Relationship between body mass index and vitamin D status differs by race and ethnicity*



Anne Looker, Columnista Experta de SIIC  
Senior Scientist, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, Hyattsville, EE.UU.

### Abstract

*Obesity has been linked to lower serum 25 hydroxyvitamin D [25(OH)D] values, but whether this relationship differs by race/ethnicity is not clear. This study examines the relationship between serum 25(OH)D and body mass index (BMI) by race and ethnicity in 3 461 women (1 291 non-Hispanic whites, 1 189 non-Hispanic blacks, 981 Mexican Americans) ages 20-49 years from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988-94). Serum 25(OH)D values were measured with an RIA kit (DiaSorin, Stillwater OK), while BMI was calculated from measured height and weight. BMI was negatively related to serum 25(OH)D in all three groups, but the relationship was noticeably stronger in whites than in blacks or Mexican Americans. Adjusting for confounders reduced, but did not remove, these differences in relationship strength. In conclusion, the serum 25(OH)D-BMI relationship in young adult women varies by race and ethnicity, being stronger in whites than in blacks or Mexican Americans. The basis for this variation requires further investigation.*

**Key words:** serum 25-hydroxyvitamin D, vitamin D status, obesity, race

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

### Introducción

Varios estudios han relacionado la obesidad con un estado más deficiente de vitamina D, que se refleja en valores séricos más bajos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D].<sup>1-10</sup> No está claro si esto ocurre en todas las razas y todos los orígenes étnicos, porque la mayoría de estos estudios se llevaron a cabo entre sujetos de raza blanca. Se ha realizado una pequeña cantidad de estudios en personas de raza negra, pero sus resultados son variados. Por ejemplo, Epstein y col.<sup>11</sup> y Nesby-O'Dell y col.<sup>12</sup> no comunicaron ninguna relación entre las concentraciones de 25(OH)D en suero y obesidad o índice de masa corporal y 25(OH)D en suero en estadounidenses de raza negra. Un análisis reciente de datos provenientes de la tercera encuesta *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III, 1988-1994) observó que la grasa corporal estaba rela-

### Resumen

La obesidad se relaciona con valores más bajos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)] en suero, pero no está claro si esta relación difiere según la raza u origen étnico. Este estudio examina la relación entre la 25(OH)D en suero y el índice de masa corporal (IMC) según la raza y el origen étnico en 3 461 mujeres (1 291 de raza blanca, 1 189 de raza negra y 981 mujeres estadounidenses de origen mexicano) de 20 a 49 años de edad provenientes de la encuesta *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III, 1988-94). Se midieron los valores de 25(OH)D en suero con un equipo de radioinmunoensayo, mientras que el IMC se calculó a partir de la altura y el peso medidos. El IMC se relacionó negativamente con la 25(OH)D en suero en los tres grupos, pero la relación fue notablemente más fuerte en las mujeres de raza blanca que en las afroamericanas o en las de origen mexicano. El ajuste para las variables de confusión redujo estas diferencias en la fuerza de la relación pero no las eliminó. En conclusión, la relación entre 25(OH)D en suero e IMC en mujeres adultas jóvenes varía según raza y origen étnico, y es más fuerte en las de raza blanca que en las de raza negra o estadounidenses de origen mexicano. Es necesario investigar mejor la base de esta variación.

**Palabras clave:** cantidad de vitamina D, obesidad, raza, 25 hidroxivitamina D sérica

cionada con la concentración de 25(OH)D en suero, tanto en mujeres de raza blanca como afroamericanas, pero la fuerza de la relación fue notablemente mayor en las de raza blanca.<sup>13</sup>

Sin embargo, el análisis previo de los datos del NHANES III se concentró sólo en mujeres de raza negra comparadas con las de raza blanca. Para ampliar el conocimiento de la relación entre la grasa corporal y el nivel de vitamina D según raza y origen étnico, este estudio agrega datos de un tercer grupo, las mujeres estadounidenses de origen mexicano. Específicamente, utiliza datos de 3 461 mujeres de 20 a 49 años de edad y mayores provenientes del estudio NHANES III de 1988-94 para evaluar si la relación entre el índice de masa corporal y los niveles séricos de 25(OH)D varían entre las mujeres de raza blanca, las afroamericanas y las estadounidenses de origen mexicano. Analizar esta cuestión es pertinente a la luz de que la obesidad y un nivel deficitario de vitamina D son más frecuentes entre las mujeres estadounidenses de raza negra y las de origen mexicano que en las mujeres de raza blanca.<sup>14,15</sup>

Recepción: 30/1/2007 - Aprobación: 1/10/2007  
Primera edición, [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): 24/10/2007

Enviar correspondencia a: Anne Looker, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 3311 Toledo Road, 20782, Hyattsville, Maryland, EE.UU.

[ALooker@cdc.gov](mailto:ALooker@cdc.gov)

## Métodos

### Sujetos

El estudio NHANES III fue llevado a cabo en 1988-94 por el *National Center for Health Statistics* (NSC), de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), para evaluar estado de salud y estado nutricional de una muestra representativa grande de la población civil no interna de los Estados Unidos. Los datos se recogieron a través de entrevistas domésticas y exámenes físicos estandarizados directos llevados a cabo en centros de examen móviles equipados especialmente.<sup>16</sup> El NHANES III fue diseñado para proporcionar estimaciones confiables de tres grupos raciales/étnicos: personas de raza blanca de origen no hispano, sujetos de raza negra de origen no hispano y estadounidenses de origen mexicano. Todos los procedimientos fueron aprobados por el *NSC Institutional Review Board* y se obtuvo el consentimiento informado escrito de todos los participantes.

Este estudio se concentró en mujeres adultas jóvenes porque un análisis anterior observó que la relación variaba según la edad,<sup>13</sup> pero los análisis preliminares para este estudio indicaron que no se podían calcular estimaciones estadísticamente confiables en las mujeres estadounidenses de origen mexicano. En este estudio, la muestra se limitó a 3 461 mujeres de 20 a 49 años de edad (1 291 mujeres blancas de origen no hispano, 1 189 afroamericanas de origen no hispano y 981 estadounidenses de origen mexicano) sin datos faltantes para 25(OH)D en suero, índice de masa corporal y distintas variables de confusión (descritas luego) que fueron utilizadas en modelos multivariados. Esta muestra representa el 57% de las mujeres en este intervalo de edad que fueron seleccionadas originariamente para la encuesta, el 67% de las que fueron entrevistadas y el 71% de aquellas a las que se les realizaron exámenes físicos en el estudio.

### Variables

Se determinaron las concentraciones de 25(OH)D en suero con un equipo de radioinmunoensayo (RIA) (DiaSorin, ex Incstar Corp, Stillwater, MN, EE.UU.). Las determinaciones se realizaron en el laboratorio de salud ambiental y nutricional primaria para el NHANES en el *National Center for Environmental Health*, CDC, Atlanta, Georgia. Se publicaron antes detalles relacionados con el método y el procedimiento de las determinaciones.<sup>13,17</sup> El rendimiento a largo plazo de este laboratorio en el programa internacional de pruebas de eficiencia para vitamina D U.K. DEQAS ha sido excelente.

En este estudio se utilizó el índice de masa corporal (IMC) como medida primaria de la grasa corporal porque el uso de las ecuaciones de predicción para calcular la grasa corporal a partir de las mediciones de la impedancia bioeléctrica recogidas en el NHANES III no fue validado en estadounidenses de origen mexicano.<sup>18</sup> El IMC se calculó como el peso corporal (kilogramos) dividido por la altura en metros cuadrados. El peso corporal se midió hasta los 0.01 kg más cercanos con el uso de una escala de celdas de carga electrónica y la altura de pie se midió con un estadiómetro fijo.<sup>16</sup>

Los participantes informaron su raza y origen étnico. Se incluyeron distintas variables adicionales porque algunos estudios anteriores sugirieron que estaban relacionadas con la 25(OH)D en suero y con la grasa corporal<sup>12,13,15</sup> y por lo tanto podrían confundir los resultados de este análisis. Esas variables incluyeron:

a) el mes de recolección de la sangre se basó sobre la fecha del examen del participante.

b) la latitud se basó sobre la localización del sitio del estudio donde se llevó a cabo el examen físico de la participante.

c) la actividad física se basó sobre la cantidad de veces por mes que la participante informaba que realizaba distintas actividades (caminar 1.5 km o más sin detenerse, trotar o correr, andar en bicicleta, nadar, hacer gimnasia o danza aeróbica, otros tipos de danza, calistenia o ejercicio, jardinería o trabajo en el patio, levantamiento de pesas u otros ejercicios, deportes y pasatiempos con actividad física).

d) la ingesta de vitamina D en la dieta se basó sobre un solo registro de las 24 horas. Se utilizó la base de datos de composición de los alimentos del *University of Minnesota Nutrition Coordinating Center* para los datos de composición de vitamina D.<sup>19,20</sup>

e) consumo de leche o cereales: la frecuencia de consumo de leche se basó sobre la cantidad de veces por mes que la participante informaba que bebía leche o la agregaba al cereal. El consumo de cereal se basó sobre las veces por mes en que se consumía cereal frío.

d) el tabaquismo se basó sobre las respuestas a los puntos del cuestionario que preguntaban si la participante había consumido alguna vez por lo menos 100 cigarrillos y, en caso afirmativo, si fumaba actualmente. Las respuestas a estos puntos se combinaban para identificar fumadoras actuales o ex fumadoras comparadas con no fumadoras.

f) el uso de suplementos de vitaminas y minerales se basó sobre un punto del cuestionario que preguntaba si las participantes habían recibido algún suplemento de vitaminas o minerales en el último mes.

### Análisis de los datos

Se utilizó el peso para calcular las estimaciones puntuales. El uso de esta medida proporciona estimaciones representativas de la población civil de los Estados Unidos que no se encontraba internada en el momento en que se realizó el estudio NHANES III; también tiene en cuenta la toma de muestras demasiado grandes y la falta de respuesta en la encuesta. Los análisis se realizaron con el uso de SUDAAN,<sup>21</sup> una familia de procedimientos estadísticos para el análisis de los datos provenientes de encuestas de muestras complejas. Se identificaron variables de confusión potenciales con el uso de los análisis de regresión o de chi cuadrado. Como las respuestas a la variable actividad física se encontraban dispersas, estos datos se analizaron luego de realizar una transformación logarítmica. Se calcularon las medias y los porcentajes de distintas variables de confusión que fueron comparados entre los grupos raciales/étnicos con el uso de los análisis de regresión o de chi cuadrado. Sólo se realizaron comparaciones apareadas de las medidas cuando el estadístico F global fue significativo, para reducir la probabilidad de errores tipo I.

Se utilizó el análisis de regresión para calcular las concentraciones medias ajustadas por edad de 25(OH)D en suero por cuartilejo de IMC en los tres grupos raciales/étnicos. También se utilizó el análisis de regresión para evaluar si la relación entre el IMC y la 25(OH)D en suero difiere según raza/origen étnico mediante la inclusión en el modelo de un término de interacción raza/origen étnico\*IMC. Por último, se utilizó el análisis de regresión para examinar la relación entre la concentración de 25(OH)D en suero y la grasa corporal por separado según raza y edad antes y después del ajuste de las variables de confusión.

## Resultados

En la Tabla 1 se muestran las medias o las prevalencias de las variables de confusión seleccionadas según el origen étnico de la muestra en estudio. Las mujeres de raza negra de origen no hispano y las estadounidenses de origen mexicano eran más jóvenes y tenían un IMC medio más alto que las de raza blanca, pero estas dos variables no difirieron significativamente entre los dos grupos de mujeres pertenecientes a minorías. Las de raza blanca tuvieron valores de 25(OH)D en suero significativamente mayores que las de origen mexicano, las que a su vez mostraron valores significativamente mayores que las afroame-

El consumo de cigarrillos y el uso de suplementos variaron según raza y origen étnico. También fue más probable que en las mujeres pertenecientes a ambos grupos minoritarios la sangre se recogiera durante los meses de noviembre a marzo; esto ocurrió porque el estudio NHANES recoge los datos en el sur durante el invierno (dado que los centros de examen móviles no están diseñados para operar con el clima frío) y la mayoría de las mujeres afroamericanas y de origen mexicano vivían en el sur en la época en que se realizó el estudio NHANES III.<sup>23,24</sup>

Los resultados de la regresión que incluyó el término de interacción raza/origen étnico\*IMC indicaron que la relación entre IMC y 25(OH)D en suero difiere en los tres grupos étnicos después del ajuste por edad (término de interacción  $p < 0.001$ ) o por todas las variables de confusión pertinentes (término de interacción  $p < 0.001$ ). Con el fin de explorar con mayor detalle la diferencia en la relación entre el IMC y la concentración de 25(OH)D en suero, se realizó una regresión de 25(OH)D en suero sobre IMC por separado según la raza después del ajuste por edad o por todas las variables de confusión. Los resultados se muestran en la Tabla 2. El IMC mostró una relación significativamente negativa con la concentración de 25(OH)D en suero en los tres grupos étnicos, pero los coeficientes beta de la relación en las mujeres blancas fueron aproximadamente 2-3.5 veces mayores que en las de raza negra o en las de origen mexicano, lo que indicó que la fuerza de la relación es mayor en las mujeres blancas que en los otros dos grupos.

La diferencia en la relación entre el IMC y la concentración de 25(OH)D en suero en los tres grupos raciales/étnicos también fue evidente cuando se examinaron los cuartiles de las concentraciones medias de 25(OH)D en suero ajustadas por edad según IMC (Figura 1). Por ejemplo, entre las mujeres de raza blanca, la concentración

media de 25(OH)D en suero ajustada por edad en el cuartilo más alto de IMC fue un 17% inferior que la media en el cuartilo más bajo del IMC.

Por el contrario, entre las estadounidenses de raza negra o de origen mexicano, la media en el cuartilo del IMC más alto fue sólo un 7% más baja que la media en el cuartilo más bajo.

Los resultados de los análisis secundarios en los cuales se utilizó el porcentaje de grasa corporal a partir de la impedancia bioeléctrica o según lo predicen las ecuaciones de Fernández y col.<sup>22</sup> en lugar del IMC fueron similares a los obtenidos en los análisis principales (no se muestran los datos).

Además, la frecuencia de actividad física no difirió en los individuos obesos según raza/origen étnico (no se muestran los datos); este análisis se realizó para evaluar si la evitación del sol en las personas obesas varía en los tres grupos raciales/étnicos.

**Tabla 1.** Características seleccionadas de la muestra según raza/origen étnico.

Variable	Mujeres de raza blanca de origen no hispano	Mujeres de raza negra de origen no hispano	Mujeres estadounidenses de origen mexicano
		n	
Tamaño de la muestra	1 291	1 189	981
		Media*	
Edad (años)	34.1 <sup>a,b</sup>	32.7 <sup>a</sup>	32.0 <sup>b</sup>
Concentración de 25(OH)D en suero (ng/ml)	33.3 <sup>a,b</sup>	17.7 <sup>a,c</sup>	22.8 <sup>b,c</sup>
Índice de masa corporal	25.1 <sup>a,b</sup>	28.1 <sup>a</sup>	27.5 <sup>b</sup>
Latitud	39.2 <sup>a,b</sup>	36.4 <sup>a,c</sup>	34.5 <sup>b,c</sup>
Actividad física (veces/mes) <sup>1</sup>	2.7 <sup>a,b</sup>	2.5 <sup>a,c</sup>	2.4 <sup>b,c</sup>
Vitamina D en la dieta (µg/día)	4.4 <sup>a,b</sup>	3.2 <sup>a,c</sup>	3.8 <sup>b,c</sup>
Consumo de leche (veces/mes)	24.2 <sup>a,b</sup>	14.8 <sup>a,c</sup>	19.2 <sup>b,c</sup>
Consumo de cereal (veces/mes)	8.8	7.6 <sup>a</sup>	9.7 <sup>a</sup>
		Porcentaje**	
Uso de suplemento de vitaminas-minerales			
Sí	50	36	35
No	50	64	65
Tabaquismo			
Actual/Anterior	51	39	27
Nunca	49	61	73
Mes de recolección de la sangre			
Noviembre-Marzo	27	43	42
Abril-Octubre	73	57	58

\*Las medias que comparten el mismo superíndice difieren significativamente,  $p < 0.05$ .

\*\*Todos los valores de  $p$  de la relación de las variables categóricas con raza/origen étnico fueron significativos para un valor de  $p < 0.05$  con el uso de los análisis de chi-cuadrado.

<sup>1</sup> Media geométrica.

ricanas. La latitud media también difirió significativamente entre los tres grupos y las mujeres de raza blanca fueron examinadas a la mayor latitud y las de origen mexicano a la menor latitud. Las diferencias de actividad física siguieron el mismo patrón según raza/origen étnico que el observado con la latitud. La ingesta de vitamina D, ya fuera evaluada con un único registro de las 24 horas o por la ingesta habitual de leche y cereal, también difirió significativamente entre los diferentes grupos, pero en este caso, las mujeres de raza blanca tuvieron la ingesta más alta y las afroamericanas tuvieron la ingesta más baja. La ingesta entre las estadounidenses de origen mexicano se ubicó entre los otros dos grupos, y la excepción fue la ingesta de cereal, que no difirió de la observada entre las de raza blanca. También fue significativamente más probable que las de raza blanca utilizaran suplementos de vitaminas y minerales que las mujeres de cualquiera de los otros dos grupos.

**Tabla 2.** Relación entre la concentración de 25-hidroxivitamina D en suero y el índice de masa corporal según raza/origen étnico.

Variable	Mujeres de raza blanca de origen no hispano	Mujeres de raza negra de origen no hispano	Mujeres estadounidenses de origen mexicano
Adjustado por edad			
Coefficiente beta	-0.5094	-0.1438	-0.2148
Error estándar	0.0596	0.0358	0.0618
Valor de p	0.0000	0.002	0.0011
Cociente de los valores de beta:			
Raza blanca/raza negra	3.5		
Raza blanca/estadounidenses de origen mexicano	2.4		
Adjustado por todas las variables de confusión*			
Coefficiente beta	-0.4251	-0.1292	-0.1898
Error estándar	0.0553	0.0315	0.0502
Valor de p	0.0000	0.0002	0.0004
Cociente de los valores de beta:			
Raza blanca/raza negra	3.3		
Raza blanca/estadounidenses de origen mexicano	2.2		

\* Edad, actividad física, mes de recolección de la sangre, latitud, tabaquismo, ig de vitamina D en la dieta/día, frecuencia de consumo de leche o consumo de cereal y uso de suplementos de vitamina D.

### Discusión

Las diferencias en la fuerza de la relación entre grasa corporal y nivel de vitamina D según raza/origen étnico no están limitadas a mujeres de raza blanca comparadas con las de raza negra: también se observaron diferencias cuando se comparó entre las mujeres estadounidenses de raza blanca y las de origen mexicano. Específicamente, aunque la concentración de 25(OH)D en suero y el IMC estaban relacionados significativamente en las mujeres de origen mexicano adultas jóvenes, la fuerza de la relación fue significativamente más débil que la observada en las de raza blanca.

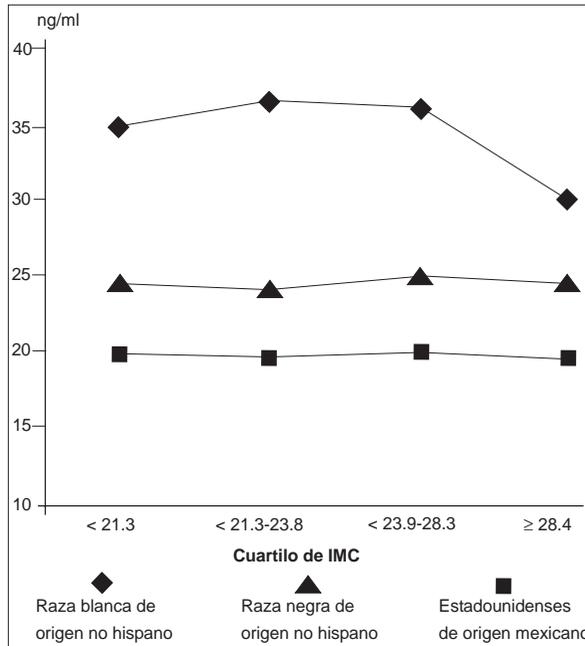
No está clara la razón para la relación más débil entre la grasa corporal y la concentración de 25(OH)D en suero en las afroamericanas o de origen mexicano comparadas con las de raza blanca. Wortsman y col.<sup>7</sup> propusieron recientemente que las concentraciones más bajas de 25(OH)D en suero observadas entre las mujeres obesas eran resultado del aumento del secuestro de vitamina D en el tejido adiposo. No se ha examinado hasta la fecha si esto tiene lugar en otros grupos raciales/étnicos. Un factor que varía según raza/origen étnico y podría intervenir también potencialmente en este mecanismo es la pigmentación de la piel. Se ha calculado que la síntesis de vitamina D en la piel explica la mayoría de la vitamina D del cuerpo humano.<sup>25</sup> La piel más oscura contiene más melanina, la cual absorbe la radiación ultravioleta necesaria para que se produzca la síntesis cutánea de vitamina D.<sup>26</sup> Una reducción en la formación de vitamina D en la piel debido a un aumento de la melanina podría atenuar la relación entre la grasa corporal y la concentración de 25(OH)D en suero en las personas que tienen la piel más oscura porque existe menos vitamina D formada en la piel para secuestrar. La variación en la fuerza de la relación entre IMC y 25(OH)D en suero según raza/origen étnico observada en este estudio es coherente con un papel potencial de la pigmentación cutánea, ya que en términos generales, es probable que los estadounidenses de raza negra tengan más pigmentación cutánea que los de raza blanca.<sup>27</sup> La pigmentación cutánea

en las personas de origen mexicano varía mucho,<sup>28</sup> lo que refleja la mezcla de indios americanos, estadounidenses de origen europeo y afroamericanos en este grupo.<sup>29</sup> Sin embargo, se considera que la mayoría tiene piel pigmentada o piel de color, p. ej., piel que pocas veces o nunca se quema con la exposición al sol y se broncea con facilidad.<sup>27</sup>

Otros mecanismos propuestos para explicar la relación entre obesidad y concentración de 25(OH)D en suero en los sujetos de raza blanca incluyen mayor evitación del sol en los sujetos obesos,<sup>3</sup> y control por retroalimentación negativa sobre la síntesis hepática del 25(OH)D en suero debido a las concentraciones más altas de 1,25 dihidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] en suero en las personas obesas.<sup>1</sup> La evitación del sol podría desempeñar un papel en las diferencias de la relación entre IMC y concentración de 25(OH)D en suero según raza/origen étnico si fuera más

o menos probable, por ejemplo, que los individuos obesos afroamericanos o de origen mexicano evitaran exponerse al sol en relación con los sujetos obesos de raza blanca. Sin embargo, en este estudio, los niveles de actividad física informados por las propias personas no difirieron significativamente entre las mujeres obesas de los tres grupos raciales/étnicos, lo cual no es compatible con esa posibilidad. No se midió la concentración de 1,25(OH)<sub>2</sub>D en suero en el estudio NHANES III, de modo que en este estudio no se pudo evaluar su papel potencial en las diferencias en la relación entre grasa corporal y concentración de 25(OH)D en suero según la raza. Existen datos como para sugerir que hay diferencias en la relación entre concentración de 1,25(OH)<sub>2</sub>D en suero y obesidad en los afroamericanos comparados con los de raza blanca. Específicamente, Epstein y col.<sup>11</sup> comunicaron que los valores de 1,25(OH)<sub>2</sub>D en suero no diferían según el estado de obesidad en los sujetos de raza negra, lo que sugiere que la retroalimentación a partir de la concentración de 1,25(OH)<sub>2</sub>D en suero podría ser menos afectada por el estado de obesidad en los afroamericanos que en los de raza blanca. Sin embargo, la muestra de su estudio fue pequeña (12 sujetos de raza negra no obesos y 10 obesos) y puede haber faltado la potencia estadística necesaria para detectar una diferencia. Hasta la fecha, no parece haberse examinado la relación entre obesidad y concentración de 1,25(OH)<sub>2</sub>D en estadounidenses de origen mexicano.

Este estudio presenta varias limitaciones, que incluyen el uso del IMC para calcular la grasa corporal. Aunque existen en el estudio NHANES III estimaciones de la grasa corporal a partir de la impedancia bioeléctrica, utilizamos el IMC en este estudio como medida primaria de la grasa corporal porque no se validó el uso de las ecuaciones necesarias para predecir la grasa a partir de las mediciones de la impedancia bioeléctrica en los estadounidenses de origen hispano.<sup>18</sup> Varios estudios mostraron que el IMC representa razonablemente la adiposidad en general,<sup>30-32</sup> pero algunos trabajos encontraron que el porcentaje de grasa corporal puede variar con el mismo IMC en diferen-



**Figura 1.** Concentración media de 25(OH)D en suero (ng/ml) según cuartilo de IMC en mujeres de raza blanca de origen no hispano, raza negra de origen no hispano y estadounidenses de origen mexicano de 20 a 49 años. (Para convertir los valores de 25(OH)D en suero a nmol/l, multiplíquese por 2.5.)

tes grupos raciales/étnicos.<sup>22,33,34</sup> Para evaluar este error potencial en este estudio, se llevaron a cabo análisis secundarios que utilizaron el porcentaje de grasa corporal a partir de la impedancia bioeléctrica y predicciones a partir de las ecuaciones de Fernández y col.<sup>22</sup> Los resultados de ambos conjuntos de análisis apoyaron el hallazgo de una relación reducida entre la grasa corporal y la concentración de 25(OH)D en suero en los afroamericanos y personas de origen mexicano.

Otras limitaciones incluyen las diferencias en la estación durante la cual se obtuvieron las muestras de sangre se-

gún la raza, ya que en los sujetos de raza negra y los de origen mexicano se obtuvieron más en invierno. Sin embargo, se controló el mes de recolección de la sangre y la latitud en todos los análisis principales.

El NHANES III también carece de datos sobre la exposición al sol y sobre la concentración de 1,25(OH)<sub>2</sub>D en suero. En este estudio se utilizó el nivel de actividad física como sustituto de la exposición al sol, pero sólo es una aproximación debido a la incapacidad para definir con certeza las actividades realizadas en el exterior y al hecho de que no se evalúa la exposición al sol durante la actividad física no recreativa.

También existe el potencial de sesgo por falta de respuesta en la muestra, ya que no participaron en el estudio todos aquellos que fueron seleccionados. El sesgo por falta de respuesta en la muestra que llegó a los centros de examen móvil en el estudio NHANES III se reduce en cierta medida gracias a un factor de ajuste por falta de respuesta incluido en el cálculo del peso.<sup>35</sup> Después de aplicar estos ajustes a los valores del peso, las diferencias entre los examinados y los no examinados fueron menores.<sup>35</sup> Sin embargo, alrededor del 29% de las mujeres seleccionadas que llegaron a los centros de examen móvil no tenían datos utilizables de todas las variables incluidas en este estudio y esta falta de respuesta no es tomada en cuenta en los ajustes según el peso.

En conclusión, la relación entre la grasa corporal y la concentración de 25(OH)D en suero varía según raza y origen étnico: es más débil en las mujeres de raza negra y en las de origen mexicano que en las mujeres de raza blanca. No se conoce la base de esta diferencia, pero variaciones en la pigmentación de la piel pueden desempeñar un papel al afectar la cantidad de vitamina D disponible para ser secuestrada por la grasa. Sin embargo, se necesitan otras investigaciones para identificar de forma concluyente una explicación para la variabilidad en la relación entre la grasa corporal y el nivel de la vitamina D en distintos grupos raciales/étnicos.

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

*Los resultados y conclusiones del presente informe corresponden a la autora y no representan necesariamente los puntos de vista de los CDC (Centros para Control y Prevención de Enfermedades).*

*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

- Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 76:370-373, 1985.
- Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, Bell NH Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int* 43:199-201, 1988.
- Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TRE Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr* 34:2359-2363, 1981.
- Hey H, Stockholm KH, Lund BJ, Sorenson OH Vitamin D deficiency in obese patients and changes in circulating vitamin D metabolites following jejunoileal bypass. *Int J Obes* 6:473-479, 1982.
- Hyldstrup L, Andersen T, McNair P, Breum L, Transbol I Bone metabolism in obesity: changes related to severe overweight and dietary weight

- reduction. *Acta Endocrinol* 129:393-398, 1993.
- Buffington C, Walker B, Cowan GS, Scruggs D Vitamin D deficiency in morbidly obese. *Obes Surg* 3:421-424, 1993.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 72:690-693, 2000.
- Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 88:157-161, 2003.
- Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1196-1199, 2004.
- Snijder MB, Van Dam RM, Visser M, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4119-4123, 2005.

- Epstein S, Bell NH, Shary J, Shaw S, Greene A, Oexmann MJ Evidence that obesity does not influence the vitamin D-endocrine system in blacks. *J Bone Miner Res* 1:181-184, 1986.
- Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-94. *Am J Clin Nutr* 76:187-192, 2002.
- Looker AC Body fat and vitamin D status in black versus white women. *J Clin Endocrinol Metab* 90:635-640, 2005.
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004 *JAMA* 295:1549-1555, 2006.
- Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR Serum 25-hydroxyvitamin D status

# La interleuquina 6 está involucrada en la inmunopatogénesis de la queratoconjuntivitis por adenovirus

## *Interleukin 6 is a cytokine involved in the immunopathogenesis of adenoviral keratoconjunctivitis*



**María Carmen Jiménez-Martínez**, Columnista Experta de SIIC Coordinadora Unidad de Investigación y Responsable del Área de Inmunología Ocular, Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana", México D.F., México

**Yontahan Garfias**, Doctor en Ciencias, Especialidad Inmunología, Sistema Nacional Investigadores-Nivel I, Instituto de Oftalmología «Fundación Conde de Valenciana», México D.F., México

**Marisela Linares**, Maestra en Ciencias, Instituto de Oftalmología «Fundación Conde de Valenciana», México D.F., México

**Herlinda Mejía López**, Maestra en Ciencias, Instituto de Oftalmología «Fundación Conde de Valenciana», México D.F., México

**Jonathan Quevedo**, Médico Cirujano, Especialidad en Oftalmología, Subespecialidad en Córnea, Instituto de Oftalmología «Fundación Conde de Valenciana», México D.F., México

**Concepción Santacruz-Valdés**, Médico Cirujano, Instituto de Oftalmología «Fundación Conde de Valenciana», México D.F., México

**Gabriel Andrés Luna Baca**, Médico Cirujano, Instituto de Oftalmología «Fundación Conde de Valenciana», México D.F., México

### Abstract

*Toll-like receptors (TLRs) play an important role in the innate immune response to ocular infections particularly by adenovirus (Ad). The objectives of this study were to determine whether adenoviral infection induces proinflammatory cytokines by human corneal epithelial cells (CEC) and to evaluate TLR contribution to the pro-inflammatory microenvironment by human limbal epithelial cells (LEC). Methods: CEC were isolated from human healthy corneas and grown in supplemented hormonal epithelial medium until confluence. LEC were obtained from human limbal rims, and cultured in KSMF medium until confluence. Then CEC were infected with Ad5 and cultured at different times (24 h, 48 h, 72 h). LEC were stimulated with TLRs-agonist for 24 h. Cultures supernatants were recovered and analyzed by ELISA to determine IL-1b, IL-6, TNF- $\alpha$  and IFN- $\alpha$  concentrations. Results: Ad5 infection of CEC induced the production of IL-6 since 24 h. Nor IL-1b, TNF- $\alpha$ , or IFN- $\alpha$  were detected in the culture supernatants of infected cells in any time of culture. TLRs-agonist stimulation of LEC induced IL-6 production through TLR8 > TLR4 = TLR2. Conclusions: Ad5 infection induced IL-6 production by CEC. TLR8 could be implicated in the production of this cytokine in LEC.*

**Key words:** interleukin 6, keratoconjunctivitis, adenovirus, toll-like receptors, physiopathology



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

### Resumen

Los receptores tipo *toll* (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 KSMF 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 interleucina (IL) 1b, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) e interferón alfa (IFN- $\alpha$ ). **Resultados:** La infección de CEC por Ad5 indujo la producción de IL-6 desde las 24 h. No se detectó IL-1b, FNT- $\alpha$  o IFN- $\alpha$  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.

**Palabras clave:** interleuquina 6, queratoconjuntivitis, adenovirus, receptores tipo toll, fisiopatología

### Introducción

Los receptores tipo *toll* (RTT) son una familia de glucoproteínas involucradas en la respuesta inmune innata, tienen la capacidad de reconocer estructuras moleculares conservadas entre patógenos,<sup>1,2</sup> funcionando como sensores que detectan microorganismos invasores de manera tem-

prana y activan mecanismos de respuesta inmunitaria natural que permiten su eliminación. (Tabla 1).

Aunque originalmente estas moléculas fueron descritas en células fagocíticas, en la actualidad se ha reconocido su expresión en prácticamente todos los tejidos y el ojo no es la excepción, pues se ha demostrado la presencia de los diferentes RTT descritos (RTT1-10) en córnea, conjuntiva y retina.<sup>3,4</sup>

En la superficie ocular, los RTT han sido involucrados en la respuesta inmune ante virus, como en la queratoconjuntivitis por adenovirus.<sup>5</sup> La infección ocular por adenovirus es muy importante clínicamente, ya que se presenta de manera epidémica y puede tener repercusiones en la trans-

Recepción: 26/9/2007 - Aprobación: 13/3/2008  
Primera edición, www.siicsalud.com: 19/3/2008

Enviar correspondencia a: María Carmen Jiménez-Martínez, Instituto de Oftalmología «Fundación Conde de Valenciana», 06800, México, México  
mcjimenezm@salud.gob.mx

Agradecimiento: A la Sra. Verónica Romero Martínez, por el apoyo técnico recibido. Al proyecto CONACYT SALUD 2004-C01-096 y a la Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana por haber financiado en parte este trabajo.

parencia corneal y complicaciones conjuntivales asociadas (Figura 1).

Aunque se ha sugerido que el RTT-9 induce la producción de citocinas proinflamatorias como la interleuquina (IL) 1 $\beta$  por las células epiteliales corneales, y que esta citocina podría favorecer los fenómenos inflamatorios responsables de las manifestaciones clínicas oculares observadas en estos pacientes,<sup>5</sup> esto no ha sido demostrado aún, por lo que uno de los objetivos de este trabajo fue determinar el patrón de citocinas producido por las células epiteliales corneales infectadas por adenovirus.

Tipo de RTT	Ligando (Estructura reconocida de)
RTT 1	Triacil lipopéptidos de bacterias y micobacterias
RTT 2	Acido lipoteicoico (LTA) de bacterias grampositivas, levaduras zimosan, lipopéptidos (Pam3CSK4), lipoarabinomana de micobacterias
RTT 3	ARN viral de doble cadena
RTT 4	Lipopolisacárido (LPS) de bacterias gramnegativas, manana de <i>Candida albicans</i> , glicoinositolfosfolípidos de <i>Trypanosoma</i>
RTT 5	Flagelina bacteriana
RTT 6	Diacil lipopeptidos de <i>Mycoplasma</i> , LTA de bacterias gramnegativas, levaduras zimosan
RTT 7	ARN viral de una cadena, imiquimod, resiquimod (R848)
RTT 8	R848, ARN viral de una cadena
RTT 9	CpG ADN de bacterias y virus, hemozoína de <i>Plasmodium</i>
RTT 10	ND
RTT 11	Moléculas tipo profilina de <i>Toxoplasma gondii</i> , estructura desconocida de bacterias uropatogénicas

ND: No determinado.

Cabe destacar que las células epiteliales corneales (CEC) son células diferenciadas terminalmente y que la regeneración del epitelio corneal depende de las células epiteliales limbales (CEL). En condiciones fisiológicas y después de una lesión, el mantenimiento del contenido celular se logra por esta población de células madre pluripotenciales localizadas en el epitelio basal del limbo esclerocorneal.<sup>6</sup> Las CEL también expresan RTT,<sup>7</sup> por lo anterior, es posible que las CEL participen en el microambiente proinflamatorio a través de la secreción de citocinas en respuesta a la interacción RTT-ligandos, de tal manera que otro de los objetivos de este estudio fue determinar el patrón de citocinas producido por células epiteliales limbales estimuladas con diversos agonistas de RTT.

## Material y métodos

### Obtención de células epiteliales corneales

Las CEC fueron obtenidas a partir de botones corneales humanos libres de infección viral provenientes de individuos sometidos a transplante de córnea secundario a queratocono. Las CEC fueron separadas del estroma siguiendo la metodología descrita por Jiménez-Martínez y col.<sup>5</sup> Brevemente, las CEC fueron tratadas con dispasa (Roche, Alemania) durante 15 min a 37°C, y separadas de las estromales mediante una malla de nailon. Una vez obtenidas fueron expandidas en presencia de medio epidermal hormonal suplementado y suero fetal bovino al 10% (Gibco, Grand Island, EE.UU.). Cuando las células alcanzaron un 80%-90% de confluencia fueron utilizadas para los ensayos posteriores.

### Obtención de células epiteliales limbales

Las CEL fueron aisladas a partir de tejidos limbo-corneales de donante cadavérico con serología negativa, obtenidos del Banco de Ojos del Instituto de Oftalmología Conde de

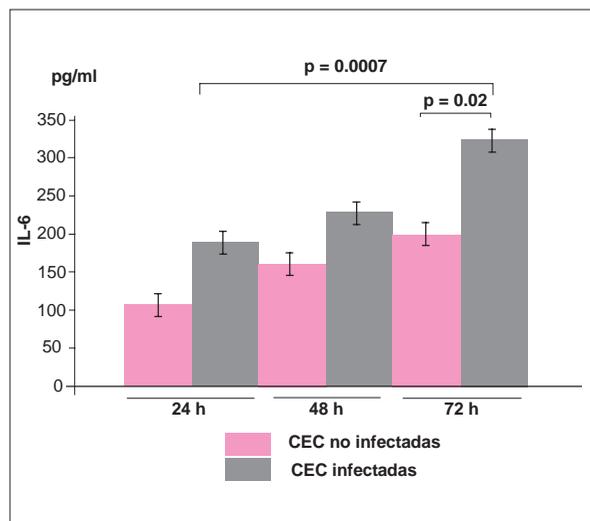


**Figura 1.** Alteraciones corneales y conjuntivales por adenovirus. Se observa en A) imagen de córnea con acúmulo de opacidades subepiteliales secundarias a la reacción inmunológica producto de una infección por adenovirus, dos semanas después de finalizar el cuadro conjuntival. En B) conjuntiva tarso superior, hiperémica +++ con gran cantidad de folículos y bridas; en C) conjuntiva tarso inferior, hiperémica+++ material de aspecto fibrinoide, coalescente y que forma pseudomembranas blanquecinas y bridas.

Valenciana-Cruz Roja, México, D.F. Los tejidos estuvieron conservados en OptisolTM-GS (Bausch & Lomb Inc, Rochester, EE.UU.) a 4° C hasta ser procesados para cultivo, siguiendo la metodología descrita por Luna-Baca y col.<sup>6</sup> Brevemente, el tejido limbo-corneal fue fragmentado y tratado con dispasa por 45 min, posteriormente cada fragmento fue colocado con el borde epitelial hacia abajo dentro de una placa para cultivo celular y cubierto con 25  $\mu$ l de suero fetal bovino durante 24 h. Después de ese tiempo, se adicionó a cada pozo medio KFSM suplementado, dejándose en cultivo en las condiciones de atmósfera, temperatura y humedad ya mencionadas.

### Extracción de ADN y reacción en cadena de la polimerasa

Para asegurar que los botones corneales estuvieran libres de infección viral previa se realizó reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para identificación de adenovirus (Ad) o herpesvirus (HSV). La extracción de ADN se realizó siguiendo la metodología propuesta por el fabricante con el mini kit QIAamp (QIAGEN Sciences, Maryland, EE.UU.). Los cebadores para adenovirus fueron ADRJC1, 5'-GACATGACTTTCGAGGTGCATCCCATGGA-3'; secuencia antisentido ADRJC2, 5'-CCGGCTGAGAAGGGTGTGCGCAGGTA-3', amplificando un producto de 140 pb; para HSV fueron ALE1 5'-TTATTGCCGTCATAGCGCGG-3'; secuencia antisentido ALE2 5'-GGCGACCTGTATAACGTGT-3', amplificando un producto de 278 pb. La PCR se realizó con el kit Omniscript Reverse Transcription (QIAGEN Sciences, Maryland, EE.UU.), y la amplificación, con un termociclador GeneAmp PCR System 2400 (Perkin Elmer Co. Norwalk, EE.UU.). Los botones corneales positivos por PCR para Ad o HSV fueron eliminados del estudio.



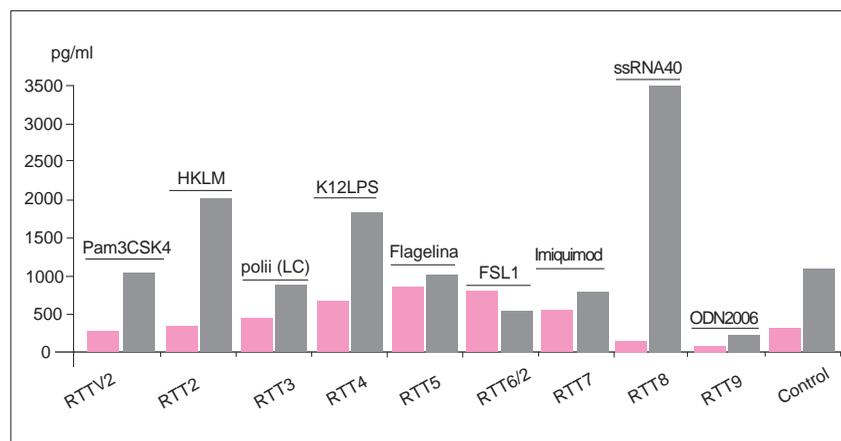
**Figura 2.** Producción de IL-6 en células epiteliales corneales (CEC) infectadas por adenovirus. Se observa que desde las 24 h de infección las CEC producen cantidades significativas de IL-6 y se mantienen así hasta las 72 h de cultivo.

### Cultivo primario de células epiteliales corneales e infección por Ad5

Se realizaron cultivos celulares en ausencia o presencia de Ad5 (título de viral utilizado, aproximadamente  $6.08 \times 10^8/100 \mu\text{l}$  partículas por inóculo). Las CEC fueron recuperadas en intervalos de 24 h hasta el tercer día. El sobrenadante de cultivo fue congelado a  $-70^\circ\text{C}$  hasta su utilización.

### Cultivo primario de células epiteliales limbales y estimulación con agonistas de RTT

Las CEL fueron estimuladas en presencia o ausencia de diferentes agonistas de RTT (RTT1-9 agonist KIT, InvivoGen, San Diego, EE.UU.) durante 24 h, a  $37^\circ\text{C}$  y 5%  $\text{CO}_2$ . Al terminar el período de cultivo, el sobrenadante fue recuperado y congelado a  $-70^\circ\text{C}$  hasta su utilización.



**Figura 3.** Producción de IL-1b e IL-6 en células epiteliales limbales (CEL) estimuladas por agonistas de RTT. Se observa que la estimulación de ssARN40 vía RTT8 induce una producción importante de IL-6, seguida de la estimulación con HKLM y K12LPS (RTT2 y RTT4, respectivamente).

### Determinación de citocinas por ELISA

El sobrenadante de los cultivos fue utilizado para determinar IL-1 $\beta$  IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) e interferón beta (IFN- $\beta$ ) mediante un sándwich ELISA cuantitativo, según la metodología propuesta por el fabricante (R&D Systems, MN, EE.UU.). Los resultados fueron leídos en un lector de ELISA (TermoLabsystems, Helsinki, Finlandia) a 450 nm de longitud de onda y con una corrección de 540 nm.

### Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de la t de Student para la comparación entre dos grupos, considerándose un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó con el programa SigmaStat.

### Resultados

#### Citocinas en sobrenadante de cultivo de células epiteliales corneales infectadas por Ad5

Se identificaron las citocinas proinflamatorias IL-1b, IL-6 y FNT- $\alpha$ , así como la citocina antiviral IFN- $\alpha$ , tanto en las CEC infectadas como en las no infectadas. Es interesante el hecho de que no se detectó en ninguno de los sobrenadantes IL-1b, FNT- $\alpha$  o IFN- $\alpha$  de las CEC sin infección, ni en las CEC infectadas.

La única citocina detectada en sobrenadante fue IL-6 tanto en células infectadas como no infectadas. Se encontraron diferencias significativas desde las 24 horas ( $p = 0.0007$ ) y hasta las 72 h ( $p = 0.02$ ) en donde las CEC infectadas por Ad5 mostraron mayor producción de IL-6 que las CEC no infectadas por Ad5 (Figura 2).

### Patrón de citocinas en células epiteliales limbales estimuladas con agonistas de RTT

Puesto que no se detectaron citocinas en células terminalmente diferenciadas, CEC, se decidió determinar la producción de las citocinas proinflamatorias en las células que las originan (CEL) a través de la estimulación específica de RTT, utilizando agonistas reconocidos para éstos. Los resultados obtenidos mostraron que la estimulación con ssARN40 (ligando RTT8) indujo 4.8 veces más IL-6 en comparación que las células epiteliales limbales no estimuladas (control negativo).

La producción de IL-1b no fue significativamente mayor que el control negativo en ninguno de los ligandos utilizados (Figura 3). La producción de FNT- $\alpha$  no pudo ser cuantificada.

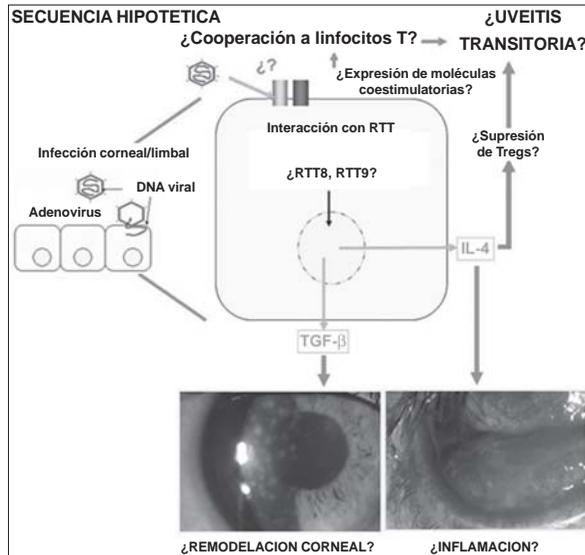
### Discusión

La participación de moléculas que reconocen patrones conservados entre patógenos, conocidas como receptores tipo *toll* (RTT), demostró tener importancia en la regulación de los fenómenos inflamatorios oculares inducidos por virus.<sup>5,8</sup> Aunque previamente habíamos sugerido hipotéticamente que la infección por adenovirus en células epiteliales corneales (CEC) generaba la producción de una cascada de citocinas en las que la IL-1b podría ser la responsable de los cambios inmunofisiopatológicos,<sup>5</sup> en este trabajo demostramos que la citocina involucrada en estos fenómenos es en realidad la IL-6.

La participación predominante de IL-6 durante la infección de CEC es interesante, pues en los últimos años se ha sugerido que esta citocina puede favorecer los procesos proinflamatorios inducidos por virus, como ha sido demostrado en CEC infectadas por HSV.<sup>9</sup> La IL-6 también tiene la propiedad de suprimir la función de las células reguladoras (Treg) y de activar células productoras de IL-17 (Th17).<sup>10,11</sup> Las células Treg tienen como actividad principal controlar la respuesta inmunitaria autorreactiva o autoinmune, mientras que las Th17 tienen como función preponderante activar los procesos efectoros inflamatorios.<sup>12</sup> De tal manera que la producción de IL-6 en células infectadas por adenovirus podría ser la responsable del fenómeno inflamatorio ocular y contribuir a la uveítis transitoria en pacientes infectados por adenovirus.

Por otra parte, en este estudio no encontramos producción de otras citocinas involucradas con el proceso inflamatorio como IL-1b, FNT- $\alpha$  o IFN- $\alpha$  en el sobrenadante de cultivo de las células epiteliales corneales infectadas por adenovirus.

Estos resultados coinciden con informes previos en los que se propone que algunas células de la superficie ocular (epiteliales corneales o limbales) expresan RTT, pero éstos no son completamente funcionales.<sup>13,14</sup> Aunque lo anterior también podría explicarse porque las CEC son células completamente diferenciadas y su capacidad funcional podría estar restringida. Por esta posibilidad se decidió estudiar la producción de citocinas en las células que las originan (células epiteliales limbales), a través de la señalización por RTT.



**Figura 4.** Secuencia hipotética de la infección por adenovirus en células epiteliales corneales/limbales. Véanse detalles en el texto.

Los resultados de la estimulación vía RTT mostraron que RTT8 (en mayor proporción), seguida de la estimulación vía RTT4 y RTT2 indujo una producción importante de IL-6 en células epiteliales limbares. Estos resultados coinciden con lo comunicado por Jin y col.,<sup>8</sup> quienes demostraron un incremento significativo en la expresión de RTT8, RTT4 y RTT9 en córneas infectadas por HSV. Por otra parte, los resultados encontrados también son concordantes con los de Johnson y col.,<sup>15</sup> quienes sugirieron por el modelo murino que la activación vía RTT2, RTT4 y RTT9 induce inflamación corneal.

Por último, tomando en cuenta los resultados obtenidos en este trabajo y los datos disponibles en la literatura proponemos que los mecanismos moleculares involucrados en la generación de las manifestaciones clínicas durante la infección por adenovirus podrían tener la siguiente secuencia hipotética inmuno-fisiopatológica:

A. El adenovirus, al infectar CEC o CEL, puede interactuar con distintos ligandos intracelulares (RTT-3, RTT-7, RTT-8 y RTT-9), de éstos, sólo la activación por RTT8 podría inducir una producción importante de citocinas proinflamatorias, en particular IL-6. Esta citocina podría actuar como mediador de las reacciones inflamatorias de la superficie ocular, como se demostró en HSV,<sup>9</sup> y suprimir la actividad de las células T reguladoras,<sup>10-12</sup> favoreciendo la uveítis transitoria.

B. La IL-6 podría estar involucrada también con la expresión de moléculas coestimuladoras (familia B7) en las CEC infectadas por Ad5 como se demostró en CEC infectadas por Ad,<sup>5</sup> y en otros epitelios.<sup>16</sup>

C. La expresión de moléculas coestimuladoras en las CEC podría activar clones autorreactivos, como se demostró en la queratitis herpética,<sup>17</sup> contribuyendo también con la uveítis moderada transitoria. Además, la expresión de este tipo de moléculas coestimuladoras (B7) por las CEC infectadas<sup>5</sup> podría favorecer aun más la infección corneal por Ad, ya que estas moléculas podrían ser utilizadas como ligandos por el adenovirus para infectar más CEC, lo que se ha demostrado al menos para Ad3.<sup>18</sup>

D. El microambiente también juega un papel importante en la respuesta inmune antiviral, el TGF-β producido por las CEC infectadas,<sup>5</sup> induce la producción de FGF por fibroblastos estromales.<sup>19</sup> Ambas citocinas, TGF-β y FGF, podrían favorecer la remodelación corneal, como se informó que ocurre en otros epitelios en donde la infección por adenovirus induce remodelación subepitelial,<sup>20</sup> lo que correspondería con las lesiones subepiteliales y las opacidades del estroma corneal que se observan clínicamente (véase la secuencia hipotética en la Figura 4).

En conclusión, los datos obtenidos en este estudio permiten sugerir que la IL-6 es un mediador importante del proceso proinflamatorio corneal durante la infección por adenovirus y que las células epiteliales limbares podrían contribuir a este microambiente a través de la señalización por RTT8.

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

- Janssens S, Beyaert R. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition. *Clin Microbiol Rev* 16:637-646, 2003.
- Lee MS, Kim YJ. Signaling pathways downstream of pattern-recognition receptors and their cross talk. *Annu Rev Biochem* 76:447-80, 2007.
- Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Toll-like receptors in ocular immunity and the immunopathogenesis of inflammatory eye disease. *Br J Ophthalmol* 90(1):103-8, 2006.
- Kumar A, Yu FS. Toll-like receptors and corneal innate immunity. *Curr Mol Med* 6(3):327-37, 2006.
- Jiménez-Martínez MC, Mejía H, Linares M, Santacruz C, Sánchez Navarro A, Suárez R y col. Expression of B7 molecules and TLR-9 on corneal epithelial cells infected with adenovirus: clinical-pathological implications in viral keratoconjunctivitis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 81:391-400, 2006.
- Luna Baca GA, Robles Contreras A, Garfias Y, Jiménez-Martínez MC. Phenotypical characterization of human limbal epithelial cells expanded in vitro. *Gac Med Mex* 143(3):183-187, 2007.
- Li J, Shen J, Beuerman RW. Expression of toll-like receptors in human limbal and conjunctival epithelial cells. *Mol Vis* 13: 813-22, 2007.
- Jin X, Qin Q, Chen W, Qu J. Expression of toll-like

- receptors in the healthy and herpes simplex virus-infected cornea. *Cornea* 26(7):847-52, 2007.
- Li H, Zhang J, Kumar A, Zheng M, Atherton SS, Yu FS. Herpes simplex virus 1 infection induces the expression of proinflammatory cytokines, interferons and TLR7 in human corneal epithelial cells. *Immunology* 117(2):167-76, 2006.
- Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M y col. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 441(7090):235-8, 2006.
- Nishihara M, Ogura H, Ueda N, Tsuruoka M, Kitabayashi C, Tsuji F y col. IL-6-gp130-STAT3 in T cells directs the development of IL-17+ Th with a minimum effect on that of Treg in the steady state. *Int Immunol* 19(6):695-702, 2007.
- Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* 148(1):32-46, 2007.
- Garfias Y, Linares M, Suárez R, Sánchez Navarro A, Jiménez-Martínez MC. Immunological characteristics of limbal epithelial cells: in vitro analysis of TLR4 function. *Arch Soc Esp Oftalmol* 82(2):95-102, 2007.
- Ueta M, Nochi T, Jang MH, Park EJ, Igarashi O, Hino A y col. Intracellularly expressed TLR2s and

- TLR4s contribution to an immunosilent environment at the ocular mucosal epithelium. *J Immunol* 173: 3337-3347, 2004.
- Johnson AC, Heinzel FP, Diaconu E, Sun Y, Hise AG, Golenbock D y col. Activation of toll-like receptor (TLR)2, TLR4, and TLR9 in the mammalian cornea induces MyD88-dependent corneal inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46(2):589-95, 2005.
- Esche C, De Benedetto A, Beck LA. Keratinocytes in atopic dermatitis: inflammatory signals. *Curr Allergy Asthma Rep* 4(4):276-84, 2004.
- Gangappa S, Deshpande SP, Rouse BT. Bystander activation of CD4+ T cells accounts for herpetic ocular lesions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:453-459, 2000.
- Short JJ, Pereboev AV, Kawakami Y, Vasu C, Holterman MJ, Curiel DT. Adenovirus serotype 3 utilizes CD80 (B7.1) and CD86 (B7.2) as cellular attachment receptors. *Virology* 322:349-359, 2004.
- Kay EP, Lee MS, Seong GJ, Lee YG. TGF-beta Stimulate cell proliferation via an autocrine production of FGF-2 in corneal stromal fibroblasts. *Curr Eye Res* 17:286-293, 1998.
- Ogawa E, Elliott WM, Hughes F, Eichholtz TJ, Hogg JC, Hayashi S. Latent adenoviral infection induces production of growth factors relevant to airway remodeling in COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 286:L189-197, 2004.

# Evalúan las variaciones producidas durante 27 años en la hospitalización de niños asmáticos

## *Hospitalizations for childhood asthma in Athens, Greece from 1978 to 2005*

Kostas N. Priftis, Columnista Experto de SIIC

MD, Consultant in Paediatric Allergy and Respiratory Medicine, Allergy-Pneumology Department, Penteli Children's Hospital, Atenas, Grecia

Asimina Zachariadi-Xypolita, MD, PhD, Athens University, Atenas, Grecia

### Abstract

**Background:** *Trends in rates of asthma admissions among children have shown a variety of patterns in different countries in the last decades. We undertook the present study to determine the time trends in asthma admissions and readmissions of children in metropolitan Athens area, Greece, during the 1978-2005 period.* **Material, methods and results:** *Data were obtained from hospital registries of the three main children's hospitals in Athens from 1978 to 2005. Children admitted with the diagnoses of asthma, asthmatic bronchitis or wheezy bronchitis were included. A continuous parallel increase in asthma admission and readmission rates in the greater Athens area throughout the 1980s followed by stabilization during the late 1990s and an impressive comeback to the rates of early eighties during the 2001-2005 period was observed. A constant seasonal variability does exist, with relative humidity and atmospheric pressure appearing to be the most important meteorological variables, and sulphur dioxide, black smoke and carbon monoxide the main ambient air pollutants implicated in asthma admissions among younger children.* **Conclusion:** *Asthma admissions among children and readmissions in Athens showed a sharp rise during the 1980s, stabilization during the late 1990s and a decrease to the rates of the early eighties during the last period.*

**Key words:** childhood asthma, hospital admissions, time trends, seasonal variation, air pollution



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

### Introducción

Varios estudios comunicaron un aumento de la prevalencia del asma infantil en los países occidentales en las últimas tres a cuatro décadas. Se ha postulado que tal incremento podría explicarse, al menos en parte, por los cambios en los criterios diagnósticos y la mayor conciencia pública acerca de la enfermedad, pero puede deberse a distintos factores de riesgo coadyuvantes del medio ambiente.<sup>1,2</sup> Durante las últimas décadas, también se comunicaron tasas crecientes de ingresos hospitalarios por asma infantil en muchos países. Sin embargo, el patrón de incremento durante los últimos años parece haber cambiado.<sup>3-6</sup>

Se ha observado una relación considerable entre los ingresos por asma infantil y las tasas de reingreso.<sup>7,8</sup> Duran-

### Resumen

**Antecedentes:** Las tendencias en las tasas de ingresos por asma entre los niños han mostrado distintos patrones en diferentes países en las últimas décadas. Nosotros llevamos a cabo este estudio para determinar las tendencias temporales en los ingresos y reingresos por asma de niños en el área metropolitana de Atenas, Grecia, durante el período de 1978 a 2005. **Materiales, métodos y resultados:** Se obtuvieron datos de registros hospitalarios de los tres principales hospitales de niños de Atenas de 1978 a 2005. Se incluyeron niños que ingresaron con diagnóstico de asma, bronquitis asmática o bronquitis con sibilancias. Se observó un aumento paralelo y continuo en las tasas de ingresos y reingresos por asma en el área de Atenas durante toda la década de 1980 seguido por una estabilización durante los últimos años de los '90 y un regreso impresionante a las tasas de comienzos de la década de 1980 durante el período 2001-2005. Existe una variabilidad estacional constante, y se presentan una relativa humedad y presión atmosférica como las variables meteorológicas más importantes, y el dióxido de azufre, el humo negro y el monóxido de carbono son los principales contaminantes ambientales implicados en los ingresos por asma entre los niños pequeños. **Conclusión:** Los ingresos y reingresos por asma entre los niños de Atenas mostraron una elevación brusca durante la década de 1980, una estabilización hacia fines de la década de 1990 y una disminución hasta las tasas de comienzos de la década de 1980 durante el último período.

**Palabras clave:** asma infantil, admisiones hospitalarias, tendencias temporales, variación estacional, contaminación ambiental

te los últimos años se detectó una reducción en los reingresos por asma en algunos países y se señaló como factor causal el mayor uso de terapia antiinflamatoria para el asma.<sup>9-11</sup> Sin embargo, se ha observado un patrón diferente en los distintos grupos de edad y sexo.

Recientemente se comunicó un aumento continuo de la prevalencia de asma y sibilancias entre preadolescentes en Patras, Grecia, durante 25 años, si bien en desaceleración.<sup>12</sup> En la cuenca de Atenas, ciudad capital de Grecia, que constituye un área urbana densamente poblada, distintos factores desencadenantes, como los contaminantes aéreos internos y externos, pueden provocar exacerbación del asma en los niños; un cuerpo creciente de datos indica que los niños que viven en ambientes urbanos tienen mayor riesgo de morbilidad por asma.<sup>13</sup> Por último, la implementación de pautas de tratamiento del asma agudo a nivel nacional y local tarda tiempo en alcanzar la difusión y no es fácil modificar la actitud de los médicos en relación con los ingresos por asma infantil.<sup>14</sup>

Recepción: 1/3/2007 - Aprobación: 5/10/2007  
Primera edición, [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com): 21/11/2007

Enviar correspondencia a: Kostas N. Priftis, Allergy-Pneumology Department, Penteli Children's Hospital, 152 36, Atenas, Grecia  
kpriftis@otenet.gr

También se informó una variación estacional de los ingresos hospitalarios por asma infantil.<sup>15</sup> Dado que los factores desencadenantes como los contaminantes aéreos externos y las condiciones meteorológicas están cambiando con el tiempo, el patrón estacional también podría estar cambiando.

En una serie de estudios, comunicamos sobre la evolución de la hospitalización por asma infantil en Atenas y sus alrededores durante el período 1978-2005.<sup>16-20</sup> En este artículo revisamos nuestros datos y explicamos los distintos factores que podrían estar implicados en los cambios de la tendencia temporal que observamos.

## Materiales y métodos

Se obtuvieron datos de los registros hospitalarios de los tres principales hospitales de niños de Atenas en el período 1978-2005, que cubren aproximadamente el 78% al 85% de las camas pediátricas del área metropolitana de Atenas. Se incluyeron todos los niños que ingresaron con diagnóstico de "asma", "bronquitis asmática" o "bronquitis con sibilancias" de 0 a 14 años, que vivían en la región antes mencionada. Los que ingresaron con diagnóstico de "bronquiolitis aguda" fueron excluidos. Los niños fueron clasificados en dos grupos de edad: 0-4 años y 5-14 años.

Después de efectuar un ajuste para las camas pediátricas faltantes (aproximadamente 15% a 22% del número total), se expresaron las tasas mensuales de ingresos por asma por 100 000 habitantes del mismo grupo de edad que los grupos estudiados. La población estimada para cada año del período de estudio se obtuvo del *National Statistical Service* de Grecia y se basó en los censos nacionales de 1981, 1991 y 2001. El período estudiado completo fue dividido en cuatro períodos más cortos (1978-87, 1988-93, 1994-2000, 2001-2005) según la observación de que cada período se caracterizaba por una tendencia diferente de las tasas de ingresos anuales.<sup>16,20</sup>

El reingreso fue definido como el ingreso de segundo orden o de orden mayor que tenía lugar en el mismo año calendario. La tasa anual de reingresos se calculó dividiendo el número de reingresos por el número de ingresos en el mismo año y se expresó como porcentaje.

Los ingresos hospitalarios mensuales por asma de cada año fueron convertidos en porcentajes de los ingresos mensuales medios para el asma de ese año. Los valores resultantes fueron promediados para cada mes en el período completo estudiado.

La base de datos meteorológicos consistió en los valores mensuales medios de ocho variables meteorológicas, registradas en el *Institute of Environmental Research and Sustainable Development del National Observatory* de Atenas, que está situado en el Monte de las Ninfas cerca del centro de Atenas (latitud: 37° 59' Norte, longitud: 23° 45' Este, altitud: 107 m sobre el nivel del mar). La base de datos cubre un período de 23 años, es decir desde enero de 1978 a diciembre de 2000.

Los datos de contaminación aérea utilizados en este estudio fueron las concentraciones mensuales medias promediadas en todas las estaciones disponibles, para cada contaminante aéreo, en la red del Ministerio de Medio Ambiente, Planeamiento Físico y Trabajos Públicos de Grecia para el período de 18 años de 1984 a 2001.

Las tendencias de ingresos y reingresos fueron evaluadas mediante el análisis de regresión de Poisson y la prueba de chi cuadrado para esta tendencia. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman ( $r_s$ ) para evaluar la correlación entre las tasas de ingreso y reingreso en todos

los grupos de edad. Las asociaciones entre las tasas de ingresos mensuales por asma infantil para cada grupo de edad con las variables meteorológicas y las concentraciones de contaminantes aéreos fueron investigadas mediante los coeficientes de correlación de Pearson. Las relaciones entre los ingresos medios mensuales por asma y los valores mensuales medios de las variables meteorológicas, así como los valores medios de las concentraciones de los contaminantes aéreos ambientales fueron evaluadas utilizando un modelo de ajuste de análisis de regresión escalonado. Todas las tendencias fueron evaluadas mediante el estadístico de la prueba de Mann-Kendall. El análisis estadístico se llevó a cabo con el producto de software SAS (SAS Institute, Cary, NC, EE.UU.), versión 8.1.

## Resultados

Hubo un total de 29 476 ingresos por asma durante todo el período en estudio (relación hombre/mujer 1.42), 22 196 entre el grupo de 0-4 años (relación hombre/mujer 1.48). La Figura 1 muestra la evolución de las tasas de ingreso por asma en la infancia para el grupo total de niños estudiados, así como los grupos de 0-4 y 5-14 años para el período 1978-2005. La tasa anual más baja de ingresos entre el grupo total de niños o los dos grupos de edad por separado fue observada en 1978 (85/100 000,

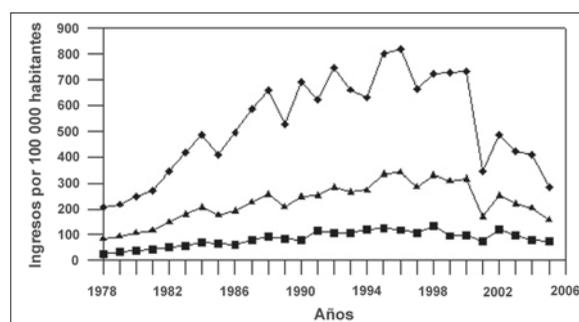


Figura 1. Evolución de los ingresos anuales por asma de los niños de 0-14 años (triángulos), 0-4 años (rombos) y 5-14 años (cuadrados), en el área metropolitana de Atenas en el período 1978-2005.

206/100 000 y 26/100 000), mientras que la tasa anual máxima para los niños de 0-14 años y para el grupo más joven se observó en 1996 (349/100 000, 1 124/100 000) y para el grupo mayor en 1991 (422/100 000).

La tasa de admisión para el grupo de 0-14 años se elevó de 1978 a 2005 en un 112% (p para la tendencia < 0.001), mientras que para los grupos de 0-4 años y de 5-14 años lo hizo en 37% y 185%, respectivamente. En la Tabla 1 se muestran los cambios anuales medios de las tasas de admisión para cada uno de los períodos más cortos del grupo total y de los dos grupos de edad por separado.

El cociente entre reingresos e ingresos anuales en el período de estudio se muestra en la Figura 2. Disminuyó entre los niños de 0-14 años del 15.3% al 12.8% con una tasa anual media de reingresos de 16.4% (p para la tendencia < 0.001). Los cambios anuales medios de las tasas de readmisión se muestran en la Tabla 1.

No se detectaron diferencias significativas entre las tasas medias de reingreso de los grupos de menos edad versus los de más edad, pero hubo una correlación positiva importante entre las tasas de ingresos y reingresos en todos los grupos etarios (p < 0.001).

La variación mensual en los ingresos por asma para cada grupo de edad se muestra en la Figura 3. Los niños menores de 5 años presentaron un aumento en septiembre hasta alcanzar un pico en diciembre (41.5% por encima de la

media) y una disminución en abril, con el punto más bajo en agosto (65.3%). El grupo de niños mayores tuvo un aumento a fines de la primavera (pico en mayo, 71.2%) y una caída en julio (38.5%).

Se detectó una clara variación estacional de la humedad relativa media, presión atmosférica, presión de vapor y temperatura media en el período 1978-2000. Las curvas de humedad relativa y presión atmosférica son similares a la curva de la tasa mensual de ingresos por asma, mientras que las curvas de presión de vapor y temperatura media son inversas. Las correlaciones entre las tasas de ingreso por asma y las variables meteorológicas son muy bajas pero estadísticamente significativas, con excepción del grupo de 5-14 años, en el cual son débiles en casi todas las variables meteorológicas.<sup>17</sup>

Los resultados del análisis de regresión escalonado para ingresos mensuales por asma infantil y variables meteorológicas mostraron significación para el grupo de 0-4 años. El modelo de ajuste correspondiente que comprendió la

**Tabla 1.** Cambios anuales medios de las tasas de ingresos y egresos para cada uno de los períodos cortos. Los valores estadísticamente significativos ( $p$  para tendencia  $< 0.05$ ) se presentan en negrita.

Períodos cortos	Tasa de ingresos			Tasa de reingresos
	0-14 años	0-4 años	5-15 años	0-14 años
1978-1987	<b>12.2</b>	<b>13.0</b>	<b>14.3</b>	<b>3.6</b>
1988-1993	<b>4.7</b>	<b>4.6</b>	<b>5.6</b>	0.5
1994-2000	0.6	-1.8	-2.9	-0.6
2001-2005	<b>-8.2</b>	<b>-11.7</b>	-1.3	<b>-7.6</b>
1978-2005	<b>9.3</b>	<b>4.1</b>	<b>15.7</b>	<b>-4.1</b>

humedad relativa y la presión atmosférica explica un porcentaje de la varianza de las hospitalizaciones mensuales por asma infantil hasta el 44.2% (1978-1987), el 56.7% (1988-1993) y el 59.2% (1994-2000).<sup>17</sup>

Aunque la temperatura anual media promedio para el período de 23 años aumentó en 1.15 °C, no se detectó ninguna relación entre la tendencia temporal de los ingresos por asma durante el período de estudio en su totalidad o como períodos más breves para ningún grupo de edad y para ninguna de las ocho variables meteorológicas analizadas. Las correlaciones de las concentraciones de los cinco contaminantes ambientales y las tasas de ingresos mensuales son muy bajas pero estadísticamente significativas, con excepción del grupo de 5-14 años, mientras que las asociaciones nuevamente son casi todas muy bajas. Se observa que el coeficiente para  $O_3$  es un signo negativo en todas las ocasiones.<sup>18</sup>

Los mejores resultados del análisis de regresión escalonado sobre las concentraciones medias mensuales de los contaminantes ambientales se logran para el grupo de 5-14 años en el período de 1994-2001. El modelo de ajuste correspondiente que involucra las concentraciones de  $CO_2$  y  $CO$  explica alrededor del 50% de la varianza de los ingresos mensuales por asma (49.3%,  $r = 0.702$ ); para el grupo de 0-4 años explica alrededor del 31.3% en el primer período, el 36.9% en el período 1988-1993 y el 43.4% en el período 1994-2001.<sup>18</sup>

## Discusión

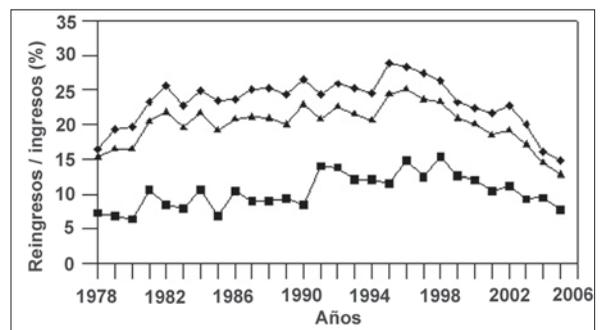
Estudiamos las tasas de ingresos por el asma aguda en los niños en el área metropolitana de Atenas durante el período 1978-2005. Según nuestros hallazgos, mostraron una elevación brusca en toda la década de 1980, se estabilizaron a fines de la década de 1990, pero hubo una regresión notable a las tasas de comienzos de los '80 en los cinco primeros años del nuevo siglo.

Nuestros datos deben ser considerados confiables y reflejan ingresos por asma aguda durante el período en estudio. Los tres registros de fuentes hospitalarias utilizados representan el 78% al 85% de las camas pediátricas del área metropolitana de Atenas. El porcentaje restante consiste en las pequeñas salas de pediatría de los hospitales públicos o privados generales de Atenas. Esto se aplica a todo el período en estudio.

Podría existir un cambio en la denominación de los diagnósticos de bronquitis asmática o bronquitis con sibilancias a asma y viceversa, pero ese cambio no sería la causa del aumento en las tasas de ingreso al comienzo o de la disminución que se observó más tarde, ya que se incluyeron en el análisis los pacientes con los tres rótulos diagnósticos. No se puede descartar un cambio diagnóstico de "bronquiolitis aguda" a "asma" en la década 1980 y a comienzos de los '90 pero la tasa creciente no fue más pronunciada en los más pequeños que en los grupos de 5-14 años durante ese período.

Se han propuesto varios factores causales para explicar el aumento de los ingresos por asma, la "meseta" y la disminución observada después, en los años más recientes. Estos factores incluyen cambios en la prevalencia o gravedad del asma, cambios en los criterios de ingreso de los médicos tratantes y modificaciones estratégicas de las políticas de seguros médicos.

Se ha comunicado recientemente un aumento continuo verdadero en la prevalencia actual del asma entre los niños de edad escolar, si bien es a un ritmo decreciente, en Patras, Grecia.<sup>12</sup> Por lo tanto, el aumento de la prevalencia por sí mismo puede explicar al menos en parte el aumento



**Figura 2.** Evolución de la tasa anual de ingresos por asma de niños de 0-14 años (triángulos), 0-4 años (rombos) y 5-14 años (cuadrados), en el área metropolitana de Atenas en el período 1978-2005.

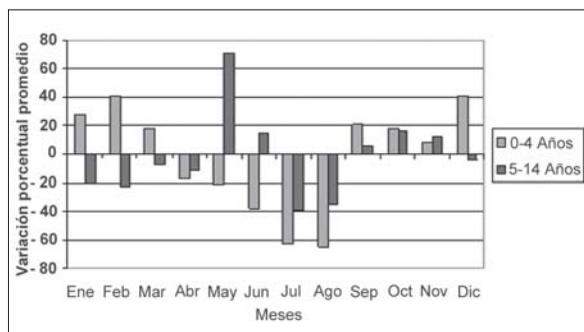
en los ingresos por asma hasta mediados de la década de 1990. No existe ningún dato en relación con la gravedad de los cambios en Grecia; sin embargo, la fuerte correlación positiva entre las tasas anuales de ingresos y reingresos que detectamos puede apoyar el empeoramiento de la gravedad del asma durante el mismo período. Anderson comunicó que el número de ingresos previos puede reflejar la gravedad o el comportamiento de la enfermedad.<sup>7</sup> No se realizó ningún cambio importante en el *National Health System* o en el seguro y en las políticas de salud en Grecia como para estimular un umbral menor para la derivación o el ingreso por asma aguda en ese período.

Con relación a la disminución observada en los ingresos y reingresos por asma durante el último período, aceptamos que la prevalencia actual del asma infantil en la región de Atenas está creciendo continuamente, y las causas potenciales más probables parecen ser el mejor control de la enfermedad o la actitud cambiante de los médicos hacia el tratamiento ambulatorio de la enfermedad aguda. El hecho de que las ventas de corticosteroides

inhalables hayan aumentado hasta más del triple durante el período 1996-2005, según las comunicaciones de *International Medical Statistics* (datos no publicados en Grecia), favorece la primera explicación; una mejor educación del paciente y un tratamiento más agresivo en la sala de emergencias del hospital también pueden haber contribuido. Sin embargo, no se puede descartar el cambio de las actitudes de los médicos en relación con la hospitalización por asma agudo.

También se analizaron otros factores causales que podrían estar implicados, como las condiciones climáticas durante el período 1978-2000. Aunque la temperatura anual media promedio para el período de 23 años aumentó en 1.15 °C, no se detectó ninguna relación entre la tendencia temporal de los ingresos por asma durante el período en estudio en su totalidad o en los períodos más cortos para ningún grupo etario y ninguna de las ocho variables meteorológicas analizadas.<sup>17</sup> Tampoco hubo correlación alguna entre la tendencia temporal y la concentración de contaminantes ambientales.<sup>18</sup>

El patrón de tasas de ingresos hospitalarios posteriores crecientes y decrecientes para el asma infantil también fue informado por otros autores. En un estudio que cubrió todos los ingresos hospitalarios por enfermedad con sibilancias en Suecia desde 1987 a 2000, las tasas de ingresos disminuyeron en los niños de 2 años o mayores.<sup>21</sup> Se comunicó una disminución pronunciada entre los escolares pero no en los más pequeños durante el último período de 10 años en Gotemburgo, acompañada por una correlación inversa entre la entrega de corticoesteroides inhalables y los ingresos por asma desde 1985 a 2000.<sup>22</sup>



**Figura 3.** Variación mensual de los ingresos por asma en niños de 0-4 y 5-14 años en Atenas. Los valores están expresados como porcentaje de los ingresos mensuales medios durante cada año; luego fueron promediados para cada mes en el período 1978-2005.

En Rogaland, Noruega, desde 1984 a 2000 se observó una tasa creciente tanto de ingresos primarios como de reingresos por asma en niños de 1 y 2 años no afectados por los cambios en las modalidades terapéuticas, mientras que la disminución para aquellos de 3 y 4 años puede haber estado influida por el mayor uso de corticoesteroides inhalatorios.<sup>23</sup> En el este de Finlandia, durante el período 1988-1997, a pesar de la mayor prevalencia de asma, la declinación en los ingresos observada en todos los niños salvo en los más pequeños puede, al menos en parte, ser atribuida a la disminución de los reingresos.<sup>24</sup> En el valle Jezreel, en el nordeste de Israel, en un período de 10 años, de 1990 a 1999, el número de ingresos por primera vez aumentó significativamente con el tiempo, con una disminución importante en los reingresos.<sup>25</sup>

En este estudio no encontramos ningún patrón diferente en el grupo de edad de 0-4 años como lo hizo la mayoría de los estudios que acabamos de mencionar. El hecho de que excluyéramos a los niños que ingresaron con diag-

nóstico de "bronquiolitis aguda" y no incluyéramos a todos los que tenían sibilancias y fueron hospitalizados, sino sólo a los que tenían cierto diagnóstico restringió el análisis a aquellos que habían respondido más o menos a los esteroides.

Las tasas anuales de ingresos por una exacerbación de asma entre los niños del área metropolitana de Atenas se compararon con aquellas de otras ciudades grandes que están localizadas en el centro de la escala relativa. Al parecer están todas en el mismo nivel comunicado para el País Vasco, España, a comienzos de la década de 1990,<sup>6</sup> algo bajas cuando se comparan con los datos que dan algunos otros estudios,<sup>4,5</sup> pero más altas que en otros.<sup>3</sup> Nuestras tasas de reingreso se encuentran en el extremo más bajo del espectro de los valores comunicados.<sup>4,5,7</sup>

Los dos grupos de edad tuvieron un patrón notable pero muy diferente de variación estacional en los ingresos por asma. La oportunidad repetitiva y la duración de los picos de patrones estacionales indican que el mismo o los mismos desencadenantes están operando en todos los períodos de estudio. Sin embargo, distintos factores desencadenantes como las infecciones virales, los aeroalérgenos derivados de plantas, ácaros y hongos, distintos contaminantes aéreos, y la escuela y las vacaciones estivales podrían conducir a esta estacionalidad.

El aumento de las tasas de ingreso durante el período húmedo frío en el grupo de edad escolar se correlacionó mejor con la mayor incidencia de infecciones virales en ese momento del año. Los niños mayores mostraron una tasa de ingreso mayor a finales de la primavera, comienzos del verano y otoño con un pico muy fuerte en mayo, que indica el papel importante de la alergia al polen.

Nosotros investigamos la asociación de condiciones meteorológicas específicas con la variación estacional y observamos que la humedad relativa y la presión atmosférica estaban más involucradas que las otras variables meteorológicas. Esta asociación apareció principalmente entre los niños de 0-4 años.

Como los síntomas por asma en los niños más pequeños son principalmente inducidos por virus y la supervivencia y la efectividad de los virus respiratorios son fuertemente dependientes de la temperatura y la humedad relativa ambiente,<sup>26,27</sup> nuestros resultados deben considerarse razonables. Sin embargo, el principal papel de la humedad relativa podría también explicarse por otros distintos aspectos; el aumento de los ácaros del polvo doméstico está asociado firmemente, la concentración de las esporas de los hongos en la atmósfera se correlaciona altamente y la liberación de polen por la apertura de las flores está mucho más influida por los ambientes húmedos.<sup>28,31</sup>

Un cuerpo creciente de pruebas muestra la asociación entre contaminantes aéreos particulados fotoquímicos y hospitalizaciones por asma aguda, sobre todo en los niños. De acuerdo con nuestro resultado de la aplicación del análisis de regresión escalonado, las concentraciones de SO<sub>2</sub> se correlacionaron claramente con los ingresos por asma, especialmente en el grupo de 5-14 años para el período 1994-2000. También se observó una relación positiva con las concentraciones de CO. No se detectó una dependencia importante de las hospitalizaciones anuales por asma infantil sobre el NO<sub>2</sub>. No obstante, existe una inconstancia en los resultados de diversos estudios y se han comunicado distintos patrones de esta asociación.<sup>31-35</sup> Al parecer es extremadamente difícil descartar un contaminante aéreo o una combinación de contaminantes, que sean específicamente responsables de los efectos a corto plazo sobre los pacientes asmáticos en los estudios pragmáticos.

El más notable de nuestros resultados fue la relación negativa entre las concentraciones de  $O_3$  y los ingresos mensuales por asma, dado que el principal cuerpo de evidencia relevante informa lo opuesto.<sup>32,34,36</sup> Obviamente, esta observación no debe ser considerada un efecto causal, sí un epifenómeno. El ozono, debido a su naturaleza fotoquímica, muestra una dependencia estacional fuerte luego de la variación del aislamiento solar. Se ha observado una variación estacional fuerte de las concentraciones de ozono en el área metropolitana de Atenas, con un máximo estival característico cuando los niños en Grecia están en las vacaciones estivales.<sup>37</sup>

De acuerdo con las mediciones de la red del Ministerio de Medio Ambiente, Planificación Física y Trabajo Público de Grecia, durante los últimos 20 años, el principal problema de los contaminantes en el área metropolitana de Atenas fue la formación secundaria de contaminantes

fotoquímicos, como el ozono de superficie, producto de la aparición del insolación intensa y del aumento de las emisiones de precursores de ozono que tiene lugar principalmente en ese período del año.<sup>37,38</sup>

En conclusión, nuestros hallazgos muestran un aumento paralelo y continuo en las tasas de ingresos y reingresos por asma en el área metropolitana de Atenas durante toda la década de 1980, seguido por una estabilización durante fines de la década de 1990; se observó un marcado retorno a las tasas de comienzos de los años '80 durante el período 2001-2005. Existe una variabilidad estacional constante y la humedad relativa y la presión atmosférica parecen ser las variables meteorológicas más importantes, y el dióxido de sulfuro, el humo negro y el monóxido de carbono los principales contaminantes ambientales implicados en los ingresos por asma entre los niños pequeños.

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

- Burr ML, Wat D, Evans C, et al. Asthma prevalence in 1973, 1988 and 2003. *Thorax* 61:296-299, 2006.
- Devenny A, Wassall H, Ninan T, Omran M, Khan SD, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in children in Aberdeen: questionnaire studies of a defined school population repeated over 35 years. *BMJ* 329:489-90, 2004.
- Gergen PJ, Weiss KB. Changing patterns of asthma hospitalization among children: 1979 to 1987. *JAMA* 264:1688-1692, 1990.
- To T, Dick P, Feldman W, Hernandez R. A cohort study on childhood asthma admissions and readmissions. *Pediatrics* 98(2 Pt 1):191-195, 1996.
- Malmstrom K, Korhonen K, Kaila M, et al. Acute childhood asthma in Finland: a retrospective review of hospital admissions from 1976 to 1995. *Pediatr Allergy Immunol* 11:236-240, 2000.
- Benito J, Bayon JL, Montiano J, Sanchez J, Mitegui S, Vazquez C. Time trends in acute childhood asthma in Basque Country, Spain. *Pediatr Pulmonol* 20:184-188, 1995.
- Anderson HR. Increase in hospital admissions for childhood asthma: trends in referral, severity, and readmissions from 1970 to 1985 in a health region of the United Kingdom. *Thorax* 44:614-619, 1989.
- Jonasson G, Lodrup Carlsen KC, Leegaard J, Carlsen KH, Mowinckel P, Halvorsen KS. Trends in hospital admissions for childhood asthma in Oslo, Norway, 1980-95. *Allergy* 55:232-239, 2000.
- Wennergren G, Kristjansson S, Strannegard IL. Decrease in hospitalization for treatment of childhood asthma increased use of antiinflammatory treatment, despite an increase of prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 97:742-748, 1996.
- Korhonen K, Reijonen TM, Remes K, Malmstrom K, Klaukka T, Korppi M. Reasons for and costs of hospitalization for pediatric asthma: a prospective 1-year follow-up in a population-based setting. *Pediatr Allergy Immunol* 12:331-338, 2001.
- Weinmann S, Kamtsiuris P, Henke KD, Wickman M, Jenner A, Wahn U. The costs of atopy and asthma in children: assessment of direct costs and their determinants in a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 14:18-26, 2003.
- Anthracopoulos MB, Liolios E, Panagiotakos DB, Triantou K, Priftis KN. Prevalence of asthma among schoolchildren in Patras, Greece: four questionnaire surveys during 1978-2003. *Arch Dis Child* 2006.
- Warman K, Silver EJ, Wood PR. Asthma risk factor assessment: what are the needs of inner-city families? *Ann Allergy Asthma Immunol* 97(1 Suppl 1):S11-5, 2006.

- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 59:469-478, 2004.
- Priftis K, Anagnostakis J, Harokopos H, Orfanou I, Petraki M, Saxoni-Papageorgiou P. Time trends and seasonal variation in hospital admissions for childhood asthma in Athens Region: 1978-1988. *Thorax* 48:1168-1169, 1993.
- Priftis K, Panagiotopoulou-Gartagani P, Tapratzi-Potamianou P, Zachariadi-Xypolita A, Sagirotis A, Saxoni-Papageorgiou P. Hospitalizations for childhood asthma in Athens, Greece, from 1978 to 2000. *Pediatr Allergy Immunol* 16:82-85, 2005.
- Priftis K, Paliatsos A, Panagiotopoulou-Gartagani P, et al. Association of weather conditions with childhood asthma admissions in Athens. *Respiration* 73:783-790, 2006.
- Paliatsos A, Priftis K, Ziomas J, et al. Association between ambient air pollution and childhood asthma in Athens, Greece. *Fresen Environ Bull* 15:614-618, 2006.
- Nastos PT, Paliatsos AG, Priftis KN, et al. The effect of weather types on the frequency of childhood asthma admissions in Athens, Greece. *Fresen Environ Bull* 15:936-942, 2006.
- Priftis K, Paliatsos A, Panagiotopoulou-Gartagani P, Kotsionis K, Tapratzi-Potamianou P. Decrease in childhood asthma admissions in Athens, Greece from 2001 to 2005. *Acta Paediatr* [accepted for publication].
- Bjor O, Braback L. A retrospective population based trend analysis on hospital admissions for lower respiratory illness among Swedish children from 1987 to 2000. *BMC Public Health* 3:22, 2003.
- Wennergren G, Strannegard IL. Asthma hospitalizations continue to decrease in schoolchildren but hospitalization rates for wheezing illnesses remain high in young children. *Acta Paediatr* 91:1239-1245, 2002.
- Engelsvold DH, Oymar K. Hospital admissions for childhood asthma in Rogaland, Norway, from 1984 to 2000. *Acta Paediatr* 92:610-616, 2003.
- Korhonen K, Reijonen TM, Malmstrom K, Klaukka T, Remes K, Korppi M. Hospitalization trends for paediatric asthma in eastern Finland: a 10-yr survey. *Eur Respir J* 19:1035-1039, 2002.
- Rottm M, Zitansky A, Horovitz Y. Hospital admission trends for pediatric asthma: results of a 10 year survey in Israel. *Isr Med Assoc J* 7:785-789, 2005.
- Hersoug LG. Viruses as the causative agent related to 'dampness' and the missing link between

- allergen exposure and onset of allergic disease. *Indoor Air* 15:363-366, 2005.
- Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 52:946-952, 1997.
- Arlian LG. Water balance and humidity requirements of house dust mites. *Exp Appl Acarol* 16:15-35, 1992.
- Van Doorn WG, Van Meeteren U. Flower opening and closure: a review. *J Exp Bot* 54(389):1801-1812, 2003.
- Katial RK, Zhang Y, Jones RH, Dyer PD. Atmospheric mold spore counts in relation to meteorological parameters. *Int J Biometeorol* 41:1432-1254, 1997.
- Lewis SA, Corden JM, Forster GE, Newlands M. Combined effects of aerobiological pollutants, and meteorological conditions on asthma admissions and A & E attendances in Derbyshire UK, 1993-96. *Clin Exp Allergy* 30:1724-1732, 2000.
- Sunyer J, Spix C, Quenel P, et al. Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: The APHEA project. *Thorax* 52:760-765, 1997.
- Tenias JM, Ballester F, Rivera ML. Association between hospital emergency visits for asthma and air pollution in Valencia, Spain. *Occup Environm Med* 55:541-547, 1998.
- Anderson HR, Ponce de Leon A, Bland JM, Bower JS, Emberlin J, Strachan DP. Air pollution, pollens, and daily admissions in London 1987-92. *Thorax* 53:842-848, 1998.
- García Marcos L, Guillen JJ, Dinwiddie R, Guillen A, Barbero P. The relative importance of socio-economic status, parental smoking and air pollution (SO<sub>2</sub>) on asthma symptoms, spirometry and bronchodilator response in 11-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol* 10:96-100, 1999.
- Lin M, Chen Y, Burnett RT, Villeneuve PJ, Krewski D. Effect of short-term exposure to gaseous pollution on asthma hospitalization in children: a bi-directional case-crossover analysis. *J Epidemiol Community Health* 57:50-55, 2003.
- Kalabokas PD, Viras LG, Repapis CC, Bartzis JG. Analysis of the 11-year record (1987-1997) of air pollution measurements in Athens, Greece. Part II: Photochemical pollutants. *Global Nest: The International Journal* 1:169-176, 1999.
- Ziomas IC, Melas D, Zerefos CS, Bais AF, Paliatsos A. Forecasting peak pollutant levels using meteorological variables. *Atmospheric Environ* 29:3703-3711, 1995.

# Pautas latinoamericanas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente

## *Diagnostic and therapeutic Latinamerican guidelines for drug-resistant tuberculosis*



**Domingo J. Palmero**, Columnista Experto de SICC  
Médico de Planta del Hospital F. J. Muñiz, Buenos Aires,  
Argentina

**Grupo de Trabajo Latinoamericano en Tuberculosis  
Farmacorresistente**

**Coordinadores:** Domingo J. Palmero (Hospital F. J. Muñiz,  
Argentina); Rafael Laniado Laborín (México); Oswaldo Jave  
(Programa Nacional de Tuberculosis, Perú); Lucía Barrera  
(ANLIS C. G. Malbrán, Argentina); Margareth Dalcolmo  
(Programa de Control de Tuberculosis, Río de Janeiro, Brasil);  
María Rodríguez (Programa Nacional de Control de  
Tuberculosis, República Dominicana); José Antonio Caminero  
Luna (Asesor internacional, Unión Internacional contra la  
Tuberculosis y Enfermedades respiratorias, París, Francia).

**Miembros del grupo:** Cristina Gaitán, Ana María Putruele, Viviana  
Ritacco (Argentina); Antonio López (Bolivia); Afranio Kritski, María Alice  
Telles (Brasil); Pablo Marcone (Chile); Carlos Awad (Colombia); Raúl Díaz  
Rodríguez (Cuba); Ludwig Gressely Sud (Ecuador); Henry Vladimir Alfaro  
(El Salvador); Carlos Alvarado (Honduras); Miguel Angel Salazar Lezama,  
Rafael R. Valdez Vázquez, Luis Adrián Rendón Pérez, Raquel  
Castañeda Godoy (México); Edmundo López (Panamá); Juan Carlos Jara  
(Paraguay); César Bonilla, Mónica Flores, Hernán del Castillo, Antonio  
Salas, Félix Alcántara, José de Somocurcio, Luis Asencios (Perú);  
Salvador Martínez Selmo, Ivelisse Acosta (República Dominicana); Jorge  
Rodríguez de Marco (Uruguay); Mercedes España, Raimond Armengol  
(Venezuela).

### Abstract

*An expert Latin-American consensus panel developed diagnostic and therapeutic guidelines for drug-resistant tuberculosis in a regional context. The most concerning emerging resistances in M. tuberculosis are multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis; drug-resistant strains are selected through erroneous therapeutic schemes, inadequate quality of drugs and lack of therapeutic supervision. Diagnosis is possible in Latin-American through conventional bacteriology, first line drugs susceptibility testing and second line drugs testing in reference laboratories. Treatment can be achieved with standardized regimens or tailored upon available susceptibility testing, with second line drugs and the remaining useful first line drugs, with a minimum of four drugs schemes including an injectable drug in the initial phase.*

**Key words:** tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, multidrug-resistance, latinamerican guidelines

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

### Introducción

Durante el LXV Congreso de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax (2006) y el V Congreso de la Asociación Latinoamericana de Tórax se constituyó el Grupo de Trabajo en Tuberculosis Farmacorresistente con el objetivo de crear un documento de consenso que refleje la experiencia regional en esa área. Dentro de ese marco, nos hemos reunido un grupo de médicos y bacteriólogos especializados en tuberculosis para conformar un consenso latinoamericano sobre el manejo, tanto diagnóstico como terapéutico, de la tuberculosis farmacorresistente (TBFR) en una Latinoamérica (LA) con rasgos culturales propios. La metodología de trabajo fue a distancia, a través de la discusión vía correo electrónico de un documento preliminar redactado por los coordinadores. Se efectuaron dos reuniones presenciales parciales.

Recepción: 17/12/2007 - Aprobación: 4/4/2008  
Primera edición, [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): 4/4/2008

Enviar correspondencia a: Domingo J. Palmero. Hospital F. J. Muñiz, Uspallata 2272,  
Buenos Aires, Argentina  
[dipalmero@intramed.net](mailto:dipalmero@intramed.net)

### Resumen

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.

**Palabras clave:** tuberculosis, tuberculosis multirresistente, multirresistencia, pautas latinoamericanas

### Génesis y magnitud del problema

En *Mycobacterium tuberculosis* la resistencia a fármacos es de naturaleza cromosómica. La intervención humana selecciona las mutantes resistentes (tratamientos erróneamente prescritos, falta de supervisión terapéutica, fármacos de calidad inadecuada), permitiéndoles su emergencia como consecuencia, fundamentalmente, de la monoterapia real o encubierta.

Las principales causales de la TBFR en LA son: a) falta de tratamiento supervisado, b) mala adhesión de los pacientes a la terapia, c) tratamientos no estandarizados, d) desabastecimiento de drogas o utilización de drogas de baja calidad, e) manejo irregular de los pacientes por el sector privado, f) ausencia de control de infecciones en los hospitales, prisiones y asilos y g) coinfección VIH/sida.

La incidencia global de TB en el mundo estimada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2005 es de 8 811 000 casos.<sup>1</sup> Los aproximadamente 320 000 casos de TB registrados en LA (3.58% del total mundial) conforman una incidencia de 63/100 000 habitantes. En el lista-

do de los 22 países con alta carga de TB está incluido un solo país latinoamericano: Brasil. La coinfección TB/sida no tiene la magnitud de otras regiones del Hemisferio Sur. ONUSIDA (UNAIDS) estimó que en 2004 vivían 1.6 millones de niños y adultos con VIH/sida en Latinoamérica. Esto representa 4.14% de la prevalencia mundial (38.6 millones). El país latinoamericano con mayor proporción de coinfección TB/sida es Haití (29% en adultos).<sup>2</sup>

Respecto de la TB multirresistente (TBMR), de acuerdo con la OPS/OMS<sup>3</sup> existe más del 3% de los casos sin tratamiento previo en Ecuador, Guatemala, Perú y República Dominicana, en tanto supera el 10% en los casos con tratamiento previo en Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Cuba, El Salvador, Honduras, Paraguay, Uruguay y Venezuela.

Se han detectado en la región casos con tuberculosis extensamente resistente (XDR-TB). Sin embargo, la magnitud de este problema aún no ha sido suficientemente investigada.<sup>4</sup> En América latina la TBFR asociada al sida se ha manifestado en forma de brotes institucionales de TBMR en algunos países como Brasil,<sup>5</sup> Argentina<sup>6</sup> y Perú.<sup>7</sup>

## Definiciones

### Fármacos de primera y segunda línea

Los fármacos denominados "de primera línea" son los empleados en los esquemas estándar de tratamiento: isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol y estreptomycin (S). Los fármacos llamados "de segunda línea" son los utilizados para retratamientos o en caso de toxicidad por los de primera línea. Son los siguientes: kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm), etionamida (Eto), protionamida (Pto), cicloserina (Cs), terizidona (Trd), ácido p-aminosalicílico (PAS), tiacetazona (Th) y fluoroquinolonas (FQ): ciprofloxacina (Cfx), ofloxacina (Ofx), levofloxacina (Lfx), moxifloxacina (Mfx).

### Tratamiento estándar

En la mayoría de los países de LA se utiliza como tratamiento estándar de la TB el esquema denominado Categoría I por la OMS/OPS. Este comprende una fase inicial (2 meses) de H,R,Z,E y una fase de continuación (diaria o intermitente) con H,R (4 meses, excepto en formas diseminadas, meningitis y enfermedad de Pott, donde se indican 7 meses). En ciertas condiciones (recaída, abandono o fracaso operativo), la OMS/OPS aconseja un esquema ampliado, denominado Categoría II (2 meses de H,R,Z,E,S; 1 mes de H,R,Z,E y 5 meses de H,R,E trisemanal).

### Grado y perfil de resistencia

**TB monorresistente:** es la enfermedad provocada por *M. tuberculosis* resistente a un solo fármaco. La monorresistencia a H y a S es la más frecuente. Es particularmente peligrosa la monorresistencia a R dado que luego de un tratamiento estándar (Categoría I, OMS) tiene altas probabilidades de evolucionar a multirresistencia, con el consecuente fracaso terapéutico.

**TB polirresistente:** es la enfermedad provocada por *M. tuberculosis* resistente a un mínimo de dos fármacos, pero sin comprender simultáneamente H y R.

**TB multirresistente:** es la enfermedad provocada por *M. tuberculosis* resistente como mínimo a H y R.

**TB extensamente resistente:** es un término divulgado en 2006. Se refiere a resistencia a fármacos de primera línea (H+R como mínimo) más algún inyectable de los de segunda línea (Ka, Am o Cap) y una fluoroquinolona. La XDR-TB hace referencia a la mayor gravedad clínica y epidemiológica de esta forma de TB por las dificultades diagnósticas y terapéuticas que plantea.<sup>8</sup>

**Resistencia en pacientes sin tratamiento previo:** es la resistencia que aparece en pacientes que no han recibido tratamiento para TB con anterioridad o que han sido tratados durante menos de un mes. Supone una situación epidemiológica comprometida dado que implica que en la comunidad está ocurriendo transmisión de TBFR. Habitualmente se detecta luego del fracaso terapéutico, alarga el período de transmisión y puede amplificar las resistencias iniciales.

**Resistencia en pacientes con tratamiento previo:** es la que aparece en quienes han realizado tratamientos antituberculosis anteriores de duración igual o mayor de un mes. Su aparición es más probable y por lo tanto más frecuente que la anterior. Puede disminuirse más fácilmente que la resistencia en pacientes sin tratamiento previo mejorando la utilización del DOTS/TAES y utilizando el cultivo y antibiograma cuando está indicado.

### Resultados del tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente<sup>9</sup>

**Curado:** es aquel paciente con TBMR que ha completado un esquema terapéutico adecuado permaneciendo durante los últimos 12 meses del tratamiento con cultivos reiteradamente negativos (un mínimo de 5 cultivos, separados entre sí por no menos de un mes, preferentemente dos meses). El caso de TB monorresistente o polirresistente es aquel paciente que en la segunda mitad del tratamiento permaneció con un mínimo de 3 cultivos negativos espaciados por lo menos 2 meses entre sí.

**Tratamiento completado:** se aplica al paciente que ha terminado el tratamiento indicado por el médico según las normas, pero sin comprobación bacteriológica de curación.

**Abandono de tratamiento:** suspensión mayor de 1 mes en la toma de medicación, con un mes como mínimo de tratamiento previo (algunos países latinoamericanos toman 2 meses como definición de tiempo).

**Recaída:** aparición de cultivo positivo luego de haber terminado el tratamiento. La baciloscopia positiva es una señal de alerta que debe ser confirmada mediante cultivo.

**Fracaso terapéutico en TBMR:** se aplica al paciente que presenta 2 o más cultivos mensuales positivos en el curso de los últimos 12 meses de tratamiento (o uno de los tres últimos) siempre y cuando éste haya sido estrictamente supervisado. Ni bien se detecte el fracaso terapéutico debe replantearse el tratamiento y no continuar con un esquema inefectivo y potencialmente multiplicador de resistencias. En general se espera la conversión bacteriológica de la mayor parte de los pacientes al sexto mes de tratamiento.<sup>10</sup> La baciloscopia positiva es una señal de alerta que debe ser confirmada mediante cultivo.

**Fracaso terapéutico en TB monorresistente o polirresistente:** es la persistencia de dos o más cultivos positivos en la segunda mitad del tratamiento, o uno al final del mismo.

**Fracaso operativo:** es la persistencia de bacteriología positiva (como fue definida en los dos puntos anteriores) cuando, en ausencia de supervisión estricta del tratamiento, no se puede descartar la no ingesta o ingesta irregular de los fármacos (no implica forzosamente la existencia de TBFR). La suspensión del tratamiento por intolerancia o efectos secundarios graves también se incluye como fracaso operativo.

**Transferido:** es el paciente que ha sido derivado a otra unidad del sistema de salud y cuyos resultados evolutivos son desconocidos.

**Fallecido:** es el paciente que ha muerto por cualquier causa, incluso la TBFR.

### Diagnóstico y control de la evolución

El diagnóstico de TBFR es microbiológico. Pero previo a él deben contemplarse pautas clínicas de sospecha de resistencia que motiven el pedido de las pruebas de sensibilidad a fármacos antituberculosos.<sup>11-13</sup> Debe tenerse en cuenta que el mayor predictor de resistencia a un fármaco es su empleo en formas de monoterapia real o encubierta durante más de un mes.

La rápida identificación de la TBFR es crítica para poder establecer un régimen terapéutico efectivo que maximice la probabilidad de curación y minimice el riesgo de desarrollar mayor grado de farmacoresistencia, reduciendo la probabilidad de transmisión y permitiendo aplicar una estrategia efectiva para el tratamiento de los contactos.

Durante el tratamiento de un caso nuevo se debe sospechar FR cuando existe elevada carga bacilar con enfermedad cavitaria muy extensa y se observa, además, alguna de las siguientes circunstancias: a) no se ha logrado la conversión bacteriológica del esputo (por baciloscopia y cultivo) durante el tratamiento y se observa falta de mejoría clínica o deterioro clínico/radiográfico, b) falta de adhesión al tratamiento, c) prescripción de un régimen inapropiado, ya sea por número insuficiente de fármacos efectivos o dosis inadecuadas.

En pacientes con tratamiento previo, los factores que sugieren la existencia de farmacoresistencia incluyen la falta de adhesión al tratamiento por cualquier razón; monoterapia (incluyendo la monoterapia encubierta), automedicación y malabsorción de los fármacos.

La historia detallada de tratamientos previos es fundamental: dónde recibió el o los tratamientos, si el diagnóstico incluyó estudios bacteriológicos y cuáles fueron los resultados, qué fármacos se utilizaron con anterioridad, incluyendo los inyectables. Se requiere además establecer cuántas drogas recibía simultáneamente y el número de comprimidos diarios, la duración de los esquemas recibidos, adhesión al tratamiento, si fue supervisado, si se presentaron efectos adversos, cuál fue la respuesta clínica, si las baciloscopias alguna vez se negativizaron, si fue dado de alta o abandonó y si se presentó recaída o fracaso.

*La sospecha de existencia de TBFR y la indicación de cultivo y antibiograma surge de los antecedentes clínicos del paciente: abandono, recaída, fracaso operativo o terapéutico, contacto con pacientes con TBFR y asociación con VIH/sida (en determinados escenarios) son los determinantes habituales.*

### El laboratorio en el diagnóstico y control del tratamiento

La microscopia (baciloscopia) es la primera aproximación al diagnóstico de TB, aunque no distingue la TBFR. La baciloscopia de esputo de pacientes que requieren ser internados debe ser considerada una urgencia, permite identificar rápidamente a los que deben ser aislados. El método de tinción ampliamente empleado en LA es el de Ziehl-Neelsen, pocos laboratorios emplean la tinción fluorescente. Siempre es importante producir informes de resultados positivos con la escala estándar de cruces para evaluar razonablemente la gravedad de la enfermedad y seguir la evolución del paciente.

Durante el control de tratamiento de Categoría I, la baciloscopia identifica los pacientes que no convierten su

esputo según lo esperado y que, por lo tanto, son sospechosos de presentar resistencia. Para el control de tratamiento de TBFR se recomienda realizar una baciloscopia mensual. Si luego de finalizado el segundo mes dos o más baciloscopias mensuales consecutivas resultan positivas es necesario realizar nuevamente cultivo/prueba de sensibilidad para verificar si los bacilos eliminados continúan vivos y comparar el perfil de resistencia con el perfil inicial.

El aislamiento de pacientes internados puede ser interrumpido cuando resulten negativas las baciloscopias de tres muestras consecutivas de esputo, tomadas en tres días diferentes.

El cultivo es el "patrón oro" en el diagnóstico y seguimiento de los casos de TB.<sup>14</sup> Permite el aislamiento y la identificación del germen y la posterior determinación de la sensibilidad a fármacos. Tiene mayor sensibilidad que la baciloscopia y por lo tanto permite diagnosticar casos menos avanzados. En el caso en que la baciloscopia de estas muestras resulte 2+ o 3+ se puede realizar la prueba de sensibilidad directa según se menciona más adelante.

Los métodos recomendados para la descontaminación de las muestras son:<sup>15</sup> a) Ogawa-Kudoh (método del hisopo); b) Petroff: es el más ampliamente utilizado en LA; c) NALC NaOH: es el preferido para la siembra de medios líquidos, incluyendo los empleados por los equipos de lectura automatizada.

Los medios de cultivo sólidos con huevo son los más económicos y los utilizados preferentemente en LA. El medio de Löwenstein-Jensen contiene glicina como fuente de carbono y el de Stonebrink sustituye la glicina por piruvato, para permitir el crecimiento de *M. bovis* y *M. africanum*. El medio de Ogawa-Kudoh está acidificado para ser empleado con el método del hisopo. Muestran el desarrollo del bacilo entre 15 y 60 días después de la siembra; depende de la cantidad de bacilos que contenga la muestra.

Los medios líquidos (Middlebrook 7H9 y MGIT) o con agar (Middlebrook 7H10/7H11) incrementan y aceleran la recuperación del bacilo, sobre todo si son inspeccionados bajo lente con aumento, pero requieren enriquecimientos de costo más elevado. El medio MGIT es inspeccionado con lámpara ultravioleta para revelar el crecimiento. La combinación de medios sólidos y líquidos incrementa la probabilidad de obtener cultivos positivos.

Los equipos de lectura automatizada permiten la detección rápida del crecimiento 5 a 40 días después de sembrados, según la cantidad de bacilos que contenga la muestra. Los más empleados en LA son: a) método radiométrico BACTEC 460. Es robusto y confiable pero está siendo reemplazado para evitar la manipulación de material radiactivo; b) métodos no radiométricos BACTEC MGIT 960 (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) y MB/Bact. Permiten la incubación y lectura continua de tubos o botellas sembradas con muestras.

### Identificación de *Mycobacterium tuberculosis*

Las micobacterias ambientales naturalmente resistentes a las drogas antituberculosas pueden generar un error diagnóstico crucial si no son identificadas correctamente como *M. tuberculosis*, mínimamente con la prueba de niacina y nitrato, o con alguna prueba molecular. La prueba de sensibilidad a PNB, combinada con la de sensibilidad a drogas antituberculosas contribuye a la identificación.

### Pruebas de sensibilidad a fármacos de primera línea

Debe ser ofrecida a los pacientes sospechosos de presentar TBFR, si es posible conseguir el desarrollo de bacilos

a partir de las muestras obtenidas. Es primordial detectar lo más rápidamente posible la multiresistencia, o por lo menos la resistencia a R.

En la mayor parte de los fracasos y fallas de tratamiento es posible hacer la prueba de sensibilidad con la muestra (prueba de sensibilidad directa), sin esperar a que primero desarrolle el cultivo, porque las muestras de estos pacientes contienen bacilos abundantes (baciloscopia 2+ o 3+). Cuando los bacilos son más escasos, es necesario hacer crecer primero el bacilo en cultivo y luego realizar la prueba de sensibilidad indirecta.

Los métodos aceptados por la OMS son los siguientes: a) el método de las proporciones en medio de Löwenstein-Jensen<sup>16</sup> es el más utilizado en LA porque es el más económico. Para acelerar la detección de resistencia se lo puede implementar en medio Middlebrook 7H10. En la mayor parte (cerca del 90%) de los casos con TBMR es posible detectar la multiresistencia en tres semanas de tomada la muestra si pudo hacerse siembra directa. El informe de la resistencia puede ser producido en cuanto se detecta. Sin embargo, para asegurar que el bacilo que afecta al paciente es sensible a los antibióticos es necesario prolongar la observación hasta los 40 días.

Entre los sistemas de lectura automatizada, hasta el momento de redacción de este documento, sólo el BACTEC 460 TB y BACTEC-MGIT 960 fueron incluidos entre los aceptados por la OMS. Adelantan la lectura a 5-12 días.

La Z es activa en medio acidificado. El método de las proporciones en Löwenstein-Jensen no es recomendado para evaluar la actividad de esta droga dado que es poco probable que se obtenga desarrollo del bacilo en ese medio acidificado. Puede hacerse la prueba en equipos BACTEC o empleando el método de la pirazinamidasas de Wayne.<sup>17</sup>

En laboratorios de referencia con sólida experiencia que emplean el método de las proporciones en Löwenstein-Jensen es recomendable incorporar, además, algún método rápido y preciso para multiresistencia o resistencia a R en muestras de pacientes seleccionados. Recientemente se han diseñado técnicas de bajo/mediano costo que, sin equipos especiales, aceleran la detección del desarrollo del bacilo en un medio conteniendo antibióticos mediante la observación microscópica o el empleo de sensores cromógenos. Utilizados para la prueba de sensibilidad indirecta, estos métodos producen resultados precisos con R e H a los 15 días en la mayor parte de los casos. Además, existen métodos que utilizan fagos como sensores que son precisos para determinar la sensibilidad a R en 48 horas. En general, es más difícil obtener resultados interpretables en la prueba de sensibilidad directa.<sup>18-20</sup> Como con cualquier método que se considere, las pruebas con etambutol y estreptomina son menos reproducibles, no es aconsejable emplear innovaciones para evaluar la actividad de estas drogas.

Existen sistemas moleculares fabricados por la industria que identifican mutaciones asociadas a farmacorresistencia. El costo en LA puede resultar elevado por los gastos de importación. Los disponibles hasta el momento de redacción de este documento requieren entrenamiento especial e instalaciones adecuadas para minimizar la contaminación al amplificar ácidos nucleicos. Los más utilizados y eficientes se aplican a la detección de resistencia a R, o a R e H simultáneamente. Identifican con mucha certeza y en pocas horas alrededor del 95% de los aislamientos de *M. tuberculosis* resistentes a R y el 75% de los resistentes a H. Si no se detectan mutaciones, existe todavía cierta posibilidad de que el bacilo sea resistente pero porte alguna

mutación no investigada por estos sistemas. De manera que siempre es recomendable complementar el resultado de una prueba molecular con el de la prueba bacteriológica.

### **Pruebas de sensibilidad a fármacos de segunda línea**

El ensayo e interpretación de resultados de pruebas de sensibilidad de estas drogas presenta alto grado de dificultad; un grupo de expertos convocado por la OMS ha convenido que, frente a un caso con TBMR, puede ser conveniente conocer la actividad *in vitro* de inyectables de segunda línea (Km, Am, Cm) y FQ, particularmente Ofx,<sup>21</sup> pudiendo de este modo identificarse las cepas XDR.

### **Garantía de calidad de los resultados**

Los laboratorios deben implementar los controles de calidad internos de la baciloscopia y el cultivo y deben participar de un programa de control de calidad externo conducido por un laboratorio de referencia en tuberculosis para asegurar la precisión del diagnóstico. Todos los procedimientos, desde la toma de la muestra hasta la producción del informe, deben estar bajo control.

Frente a un caso con sospecha de TBFR, la calidad de las pruebas de sensibilidad a las drogas antituberculosas es crucial. Tanto los resultados falso resistentes como falso sensibles son errores importantes y muy trascendentes en el caso de drogas clave (H, R, FQ). La OMS ha establecido un sistema internacional de asesoría técnica y control de calidad que es ofrecido a los países a través de la Red Supranacional de Laboratorios.

Los laboratorios que trabajan con muestras pertenecientes a pacientes con posible TB y TBFR deben implementar prácticas BSL3.

### **Interpretación de los resultados**

Es necesario tener en cuenta la posibilidad de contaminación de laboratorio (transferencia de bacilos de una muestra a otra). Los resultados de los cultivos con escaso número de colonias (menos de 10) deben ser analizados y relacionados con los resultados de la baciloscopia y de cultivos de otras muestras del mismo paciente, del examen clínico y con la información epidemiológica; los resultados de pruebas de sensibilidad realizados a partir de cultivos con menos de 20 colonias no son representativos de toda la población de bacilos que afecta al paciente. No se asegura representatividad replicando esas colonias.

Los resultados de las pruebas de sensibilidad a R en primer lugar, y a H en segundo lugar, son los más precisos y reproducibles. Los resultados de S y E son más erráticos;<sup>22</sup> sin embargo adquieren solidez cuando son consistentes en dos o más aislamientos consecutivos de un paciente. La resistencia a R es marcadora de multiresistencia y se asocia a fracaso de tratamiento con el esquema de Categoría I.<sup>23</sup>

Las pruebas de sensibilidad a drogas de primera línea permiten identificar los pacientes que requieren reformulación del régimen terapéutico, orientan acerca de la utilidad de estas drogas en el tratamiento y presentan la complejidad del caso, según el número de drogas frente a las cuales el aislamiento es resistente.

El valor predictivo de éxito o fracaso terapéutico de los resultados de las pruebas de sensibilidad a drogas de segunda línea ha generado mucha controversia. En el laboratorio existe mayor dificultad técnica para separar netamente las cepas del bacilo sensibles de las resistentes a drogas de segunda línea que de primera línea. Además,

**Tabla 1.** Fármacos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis.

Fármaco	Actividad	Dosis diaria	Dosis intermitente	Presentación	Efectos adversos	Penetración en el SNC	Uso en insuficiencia renal/diálisis
Isoniacida	Bactericida	5 mg/kg/d (300 mg/d)	10-15 mg/k/d	Comp. de 100 y 300 mg	Hepatitis tóxica (< 2%, aumenta con la edad y asociación con otros fármacos). Neuropatía periférica. Excitación del SNC (convulsiones). Síndrome seudolúpico. Reacciones de hipersensibilidad, acné.	Concentraciones iguales a las séricas.	Dosis usuales
Rifampicina	Antibiótico bactericida	10 mg/kg/d (600 mg/d)	Igual dosis que en régimen diario.	Cápsulas 300 mg Jarabe 20 mg/ml	Intolerancia gástrica. Hipersensibilidad cutánea. Hepatitis tóxica. Reacciones inmunológicas (en tratamiento intermitente) leves: síndrome seudogripal. graves*: PTT, trombocitopenia, anemia hemolítica, insuficiencia renal aguda. Interacciones farmacológicas**. Coloración naranja de fluidos corporales, ropas y lentes de contacto.	10%-20% de los niveles séricos, mejora con la inflamación meníngea.	Dosis usuales
Pirazinamida	Bactericida	25 mg/kg/d	35 mg/k/d	Comp. 250 mg	Hepatitis tóxica (relacionada con la dosis). Trastornos gastrointestinales. Artritis gotosa, la hiperuricemia asintomática es normal. Rash por hipersensibilidad. Dermatitis fotosensible.	Concentraciones igual a las séricas.	Ajustar dosis por clearance de creatinina. En dializados: dosis usual posdiálisis
Etambutol	Bacteriostático	20 mg/kg/d	30 mg/k/d	Comp. 400 mg	Neuritis óptica retrobulbar, relacionada con la dosis. Reacciones cutáneas de hipersensibilidad. Alopecia	Penetración escasa aun con inflamación	Ajustar dosis por clearance de creatinina. En dializados: dosis usual posdiálisis.
Estreptomina	Bactericida	15 mg/kg/d IM o EV en perfusión lenta	Igual dosis que en régimen diario	Fco. ampolla 1 g	Ototoxicidad Nefrotoxicidad	Penetración escasa aun con inflamación.	Ajustar dosis por clearance de creatinina. En dializados: dosis usual posdiálisis

\*\* Su aparición implica la suspensión definitiva de la R.

\*\*\*La R es un potente inductor del citocromo P450 (isoenzima CYP3A4) por lo que presenta numerosas interacciones farmacológicas, véase Tabla 3.

los métodos empleados están menos estandarizados y los programas de control de calidad externo recién han comenzado a establecerse. Actualmente es muy difícil relacionar la sensibilidad *in vitro* a un fármaco en particular con la respuesta clínica a ese fármaco utilizado en esquemas combinados.<sup>24</sup> Entre las pruebas a drogas de segunda línea, las más consistentes son las de sensibilidad a FQ.

### Fármacos: dosis, actividad y reacciones adversas

En las Tablas 1 y 2 se exponen las características de los fármacos de primera y segunda línea disponibles en la actualidad, así como sus efectos adversos más frecuentes.

### Reacciones adversas por administración conjunta de fármacos

Las más comunes son: a) intolerancia digestiva, en general es manejable con tratamiento sintomático (metoclopropamida, bloqueantes H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones, fraccionamiento de la medicación en varias tomas); el PAS suele ser el fármaco de peor tolerancia digestiva, si ésta no puede ser controlada, suspenderlo; b) hepatotoxicidad: se suspenderá el tratamiento con elevación de las transaminasas 5 veces mayor que el valor máximo normal en pacientes asintomáticos o 3 veces por enci-

ma en pacientes con síntomas digestivos o ictericia; Z, Eto, Pto e H son los fármacos habitualmente responsables de esta reacción adversa; c) reacciones cutáneas: comprenden desde exantema urticariano y prurigo hasta los graves síndromes de Stevens-Johnson y de Lyell. Es difícil determinar el fármaco incriminado. Inyectables y Th suelen provocarlas con más frecuencia. La Th está contraindicada por ese motivo en pacientes con VIH/sida. En formas leves el tratamiento con antihistamínicos y corticoides en bajas dosis es útil y permite continuar la terapia. El pronóstico de los síndromes de Stevens-Johnson y de Lyell es grave y exige suspender el tratamiento hasta su mejoría.

### Esquemas terapéuticos

**Retratamiento:** es la nueva indicación de tratamiento en un paciente que ha sido tratado durante al menos un mes. Las tres situaciones que implican la necesidad de un retratamiento son: abandono, recaída y fracaso. En cualquiera de ellas el estudio de la sensibilidad a fármacos, que es obligatorio, definirá si se puede reinstaurar un tratamiento con drogas de primera línea. Si el paciente ha desarrollado farmacoresistencia debe ser medicado con esquemas que incluyan drogas de segunda línea.

Existen pautas generales que guían la selección racional de fármacos al elaborar un esquema de retratamiento, con

Tabla 2. Fármacos de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis.

Fármaco	Actividad	Dosis diaria (dosis usual)	Dosis trisemanal	Presentación	Efectos adversos	Uso en embarazo	Penetración en el SNC	Uso en insuficiencia renal/diálisis
Kanamicina y amikacina (resistencia cruzada en cepas pansensibles) <sup>11</sup>	Aminoglucósido bactericida	15 mg/kg/d IM o EV en perfusión lenta.	15 mg/kg	Ampollas 1 g (kanamicina) Ampollas 500 mg (amikacina)	Ototoxicidad Nefrotoxicidad	Contraindicadas	Penetración escasa aun con inflamación.	Ajustar dosis por <i>clearance</i> de creatinina. En dializados: dosis usual posdiálisis.
Capreomicina	Antibiótico polipeptídico, bactericida.	15 mg/kg/d IM	15 mg/kg	Ampollas 1 g	Ototoxicidad Nefrotoxicidad	Contraindicada	No penetra meninges.	Ajustar dosis por <i>clearance</i> de creatinina. En dializados: dosis usual posdiálisis.
Etionamida-Protonamida	Bactericida débil. Resistencia cruzada con tiacetazona.	15 mg/kg/d	No aplicable	Comprimidos 250 mg	Sabor metálico Gastrointestinales Hepatotoxicidad (2%) Neurotoxicidad Hipotiroidismo	Contraindicada (teratogénica en animales de laboratorio).	Concentraciones igual a las séricas.	Dosis de 250-500 mg/d con <i>clearance</i> de creatinina < 30 ml/min o dializados.
Cicloserina-Terizidona (L-cicloserina)	Bacteriostática	10-15 mg/kg/d	No aplicable	Cápsulas 250 mg	Neurotoxicidad: depresión, psicosis, convulsiones	Permitido en ausencia de otras alternativas (TBCMR)	Concentraciones igual a las séricas.	Contraindicada con <i>clearance</i> de creatinina < 50 ml/min. En dializados: 500 mg posdiálisis.
PAS (ácido p-amino salicílico)	Bacteriostático	200 mg/k/d	No indicado	Comp 0.5 y 1 g. Sobres 4 g	Intolerancia digestiva Rash Hipotiroidismo Hepatitis tóxica	Sí	Penetra meninges.	Dosis usual.
Ciprofloxacina	5-F quinolona bactericida (la quinolona de menor actividad anti-tuberculosis, (no recomendada)	1 000-1 500 mg/d (oral) (el ABC es dosis dependiente) 400-800 mg/d EV	No indicada	Comp. 500 mg F Amp 200 y 400 mg.No administrar con antiácidos	Tendinitis (especialmente aquiliana) Neurotoxicidad (excitación, delirio, convulsiones) Prolongación del QT Trastornos gastrointestinales Rash Escasa fotosensibilización	Contraindicada	30%-50% con inflamación.	Ajustar dosis por <i>clearance</i> de creatinina. No es eliminada por hemodiálisis.
Ofloxacina	5-F quinolona bactericida	600-800 mg/d	No indicada	Comp. 200 y 400 mg No administrar con antiácidos	Tendinitis (especialmente aquiliana) Neurotoxicidad (excitación, delirio, convulsiones) Prolongación del QT Trastornos gastrointestinales	Contraindicada	30%-50%	Ajustar dosis por <i>clearance</i> de creatinina. No es eliminada por hemodiálisis
Levofloxacina (L-ofloxacina)	5-F quinolona bactericida	500 mg/d	No indicada	Comp 500 mg F amp 500 mg EV No administrar con antiácidos	Rash Fotosensibilización Tendinitis (especialmente aquiliana) Neurotoxicidad (excitación, delirio, convulsiones) Prolongación del QT Trastornos gastrointestinales Rash / Fotosensibilización	Contraindicada	16%-20% Penetración comparable a otras fluoroquinolonas en modelos animales	Ajustar dosis por <i>clearance</i> de creatinina. No es eliminada por hemodiálisis
Moxifloxacina	18-metoxi-4-F quinolona. Bactericida: es la fluoroquinolona anti-tuberculosis más potente	400 mg/d oral	No indicada.	Comp. 400 mg	Tendinitis (especialmente aquiliana) Neurotoxicidad (excitación, delirio, convulsiones) Prolongación del QT Trastornos gastrointestinales Rash	Contraindicada		Ajustar dosis por <i>clearance</i> de creatinina. No es eliminada por hemodiálisis

antibiograma o sin él, como indicar todas las drogas de primera línea posibles, un inyectable (S, Ka, Am, Cap), una fluoroquinolona (Cfx, Ofx, Lfx o Mfx), todas las otras drogas de segunda línea disponibles y no utilizadas con anterioridad por más de un mes (Cs/Trd, Eto/Pto, PAS). Por último, en casos excepcionales o en ausencia de alternati-

vas válidas se utilizarán otras drogas de eficacia no comprobada (amoxicilina-clavulanato, claritromicina, clofazimina), tóxicas (Th), de uso restringido por toxicidad y costo (linezolid) o experimentales.

**Esquema para retratamiento hasta disponer del antibiograma:** en abandonos recuperados y recaídas la

probabilidad de aparición de multirresistencia es baja, por lo que puede reiniciarse el esquema estándar de tratamiento. En determinadas circunstancias la OMS propone el denominado esquema Categoría II.<sup>26</sup>

Una vez obtenidos los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos, el esquema terapéutico se modificará de acuerdo con éstos. Debe recordarse que si el fracaso terapéutico del esquema Categoría I (persistencia de baciloscopias y cultivos positivos luego del cuarto mes de tratamiento) es bajo un régimen no supervisado, existe mediana o baja probabilidad de resistencia, por lo que puede adoptarse la conducta del apartado anterior. Por el contrario, si existe constancia fehaciente de la supervisión terapéutica la sospecha de resistencia es alta y debe utilizarse un esquema estandarizado (Tabla 3) con drogas de segunda línea hasta disponer del antibiograma.<sup>27</sup> En la TB que se detecta en contactos de casos farmacorresistentes hay que utilizar el mismo esquema del caso índice hasta disponer del antibiograma.

**Tabla 3.** Esquema estandarizado sugerido para alta sospecha de multirresistencia (adaptable a las encuestas de prevalencia de resistencias locales).

Prueba de sensibilidad a los fármacos esenciales no disponible(o hasta que se obtenga)	Fase inicial		Fase de continuación	
	Fármacos		Fármacos	
	Duración mínima		Duración	
	Inyectable <sup>a</sup> Etionamida Fluoroquinolona Cicloserina	6 meses <sup>b</sup>	Etionamida Fluoroquinolona Cicloserina	12-18 meses

<sup>a</sup> Inyectables: incluyen aminoglicósidos y Cap (polipeptídico). S (si no fue usada), de lo contrario puede usarse Am o Ka. Si ambos fármacos (Ka y Am) fueron usados previamente o se sospecha resistencia a uno de ellos o ambos (ya que en general hay resistencia cruzada entre Ka y Am), la Cap es la opción preferida. Luego del segundo mes de administración diaria pasar a intermitente (trisemanal) para disminuir la toxicidad, lo permite su efecto posantibiótico prolongado. Los inyectables pueden utilizarse por vía IM o EV diluidos.

<sup>b</sup> O hasta obtener antibiograma.

### Esquemas según antibiograma en TBFR (tratamiento individualizado)

En la fase inicial, luego de obtenidas las pruebas de sensibilidad, el esquema terapéutico deberá estar compuesto de al menos 4 fármacos incluyendo un inyectable. La duración estimada de esta fase es de 6 meses, o mejor hasta obtener la conversión bacteriológica sostenida del cultivo del esputo (2 cultivos negativos, separados por 1 a 2 meses). La fase de continuación (habitualmente sin inyectable): 12-18 meses con al menos 3 fármacos hasta obtener la curación (véase Definiciones). Los cultivos se deberán mantener negativos durante todo ese período (no menos de 5 cultivos en el último año de tratamiento, espaciados entre sí por lo menos por 1 mes).

*El tratamiento de la TBFR debe ser estrictamente observado y administrado a diario\** (con la excepción de los inyectables si su uso se prolonga más de 2 meses).

Se deben realizar monitoreos mensuales con exámenes bacteriológicos (directo y, si es posible, cultivo) y exámenes de sangre de rutina (hemograma, VSG, hepatograma, creatinina) en la primera fase y cada 2 meses en la segunda. La administración del esquema de tratamiento estandarizado con fármacos de reserva estará a cargo de un profesional con experiencia en su manejo y se sugiere la consulta inicial a un centro de referencia.

\* 6 veces a la semana (lunes a sábados)

**Esquemas para monorresistencia**<sup>26,28</sup> (el número antes de los fármacos indica meses)

a H: 2 REZS\* / 7 RE (9 meses)

a R: 3 HEZS\* / 12 HE (con confirmación bacteriológica de sensibilidad a H)

a Z: 2 HRES\* / 7 HR (9 meses)

a E: 2 HRZS\* / 4 HR (6 meses)

a S: esquema Categoría I

(puede reemplazarse la S por una FQ, preferentemente Lfx o Mfx.)

**Esquemas para polirresistencia:** la más común es a H + S: 2 REZKa / 7 RE (Ka puede permutarse por una FQ). Si la polirresistencia incluye R (pero no H), el esquema terapéutico deberá durar 12-18 meses.

**Tratamiento estrictamente supervisado:** en todos los pacientes con farmacorresistencia es esencial asegurar el éxito del esquema instituido dado el riesgo de salud pública que representa la persistencia de su contagiosidad. Para eso la estrategia DOTS/TAES deberá aplicarse con la mayor rigurosidad, lo que implica: a) la decisión política y el apoyo continuo de las autoridades respecto del diagnóstico y el tratamiento de los enfermos resistentes, b) la existencia de una red terapéutica que permita supervisar el tratamiento y dar el apoyo social y psicológico al paciente y su familia, c) la provisión adecuada y continuada de fármacos de segunda línea de calidad adecuada, d) el registro y notificación de los casos a los programas de control de TB locales.

**Tratamiento quirúrgico de la TBFR:** si las lesiones son unilaterales y el examen funcional respiratorio lo permite, la cirugía de exéresis parecería asegurar una mejor curación que el tratamiento médico únicamente,<sup>29</sup> en particular cuando no se dispone de cuatro fármacos útiles. A pesar de que no existen estudios controlados y aleatorizados sobre la contribución del tratamiento quirúrgico en el manejo de la TBFR, prácticamente todas las guías clínicas incluyen un apartado sobre esta modalidad terapéutica.<sup>25</sup> La cirugía no implica el acortamiento del tratamiento farmacológico de los pacientes.

**Indicaciones de hospitalización en TBFR:** la TBFR no constituye en sí misma una indicación de internación. En caso de requerirla, deberán tomarse los máximos recaudos para asegurar el control de infección hospitalaria (aislamiento adecuado, renovación del aire [idealmente de 12 cambios/hora], protección respiratoria del personal de salud). Muchos programas internan a sus pacientes durante los primeros días del tratamiento para vigilar reacciones adversas o incluso durante su fase inicial.

Los criterios de internación de un paciente con TBFR son algunos de los siguientes: a) complicaciones de la TB (hemoptisis, insuficiencia respiratoria, deterioro clínico manifiesto), b) comorbilidades como la diabetes mellitus no adecuadamente controlada, sida avanzado, alcoholismo crónico y adicción a drogas ilícitas, c) condiciones socioeconómicas que impidan cumplir el tratamiento (personas sin techo o residentes de áreas de difícil acceso para garantizar el control y tratamiento supervisado). Puede optarse por mantener residencias adecuadas bajo la administración de personal de salud, d) casos bacilíferos en contacto con niños o personas inmunodeprimidas.

### Condiciones de bioseguridad durante la internación de pacientes con TBFR

Las medidas de bioseguridad contempladas en las Guías de 1994 y 2005 de los CDC y la OMS de 1999, ampliadas en 2005, deben respetarse tanto como sea posible para prevenir la expansión de las cepas de TBFR a otros pacien-

tes y al personal de salud. Básicamente comprenden: a) medidas administrativas, cuyo objeto es reducir la diseminación de partículas infectantes a través del diagnóstico y tratamiento precoz con fármacos útiles; el aislamiento de los pacientes y el control periódico de los trabajadores de la salud, b) medidas de ingeniería, que se refieren a la ventilación, ya sea mediante ventanas abiertas, extracción forzada de aire o los más costosos equipos de filtrado de alta eficiencia (HEPA, acrónimo en inglés) y c) protección respiratoria personal, que incluye la colocación de máscaras quirúrgicas a los pacientes que deban deambular por el hospital y respiradores N-95 al personal de salud que trabaje en contacto con ellos.

### Situaciones especiales

**TBFR y sida:** en ciertos escenarios, la TBFR se asocia con frecuencia al VIH/sida, por lo que el diagnóstico de TBFR debe tenerse presente en pacientes con VIH/sida. Los esquemas terapéuticos aplicables son los mismos descriptos anteriormente.

Es muy importante la iniciación temprana de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) cuando esté indicada para obtener la reconstitución inmunológica del paciente y garantizar su supervivencia. La TARGA debe iniciarse según las pautas de uso en consulta con el infectólogo.

La asociación de inhibidores de proteasa y R está contraindicada. Para que la TBFR conserve la sensibilidad a R pueden utilizarse esquemas alternativos que incluyan inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (como el efavirenz) asociados a dos inhibidores nucleosídicos. Se acepta que estos esquemas tienen eficacia similar a los que incluyen inhibidores de la proteasa.<sup>30</sup> No se conocen interacciones entre fármacos antituberculosos de segunda línea y antirretrovirales.

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) consiste en el aparente reagravamiento de las lesiones por TB al incrementarse el nivel de CD4+ en los pacientes que efectúan tratamiento conjunto antituberculosis y TARGA. Este síndrome no se asocia a una reactivación bacteriológica sino más bien inmunológica, lo que explica la aparente progresión de las lesiones. Ocurre en menos del 30% de los casos que reciben tratamiento conjunto y no es indicación de suspensión de ninguna de las dos terapias. Si es necesario se lo medica con antiinflamatorios no esteroides y en caso de falta de respuesta a éstos, corticoides en dosis no inmunodepresoras.<sup>31</sup>

**TBFR y diabetes mellitus:** del mismo modo que la TB en general, la TBFR es más frecuente en pacientes diabéticos.<sup>32</sup> Si el tratamiento antituberculosis incluye R es aconsejable administrar insulina (si el paciente no la recibía) para obtener un mejor control de la glucemia (en caso de monorresistencia o polirresistencia que no incluya esa droga). Las FQ pueden provocar disglucemia, por lo que si se las administra a pacientes con TBFR y diabetes deben extremarse los controles de la glucemia.

**TBFR e insuficiencia renal:** en los pacientes con insuficiencia renal deberá ajustarse la dosis de la mayoría de los fármacos según el aclaramiento de creatinina, con la excepción de R, H y PAS.

**TBFR en embarazo y lactancia:** el embarazo es una situación comprometida en la que fármacos como los inyectables (aminoglucósidos y Cm) y Eto/Pto están contraindicados, mientras las FQ se indican en ausencia de otras alternativas. Por lo tanto lo ideal es evitar el embarazo durante el tratamiento de las TBFR. Antes de ini-

ciar el tratamiento de TBFR se recomienda realizar una prueba de embarazo a toda mujer en edad fértil y durante su curso se debe ofrecer atención de planificación familiar. El esquema de tratamiento de la mujer embarazada deberá ser absolutamente individualizado. En casos de grave compromiso de la salud materna podrá inducirse el parto anticipadamente. Luego del parto, si la madre persiste positiva deberá estar aislada del niño hasta presentar cultivo negativo de su esputo. Respecto de la lactancia, no está establecido el efecto tóxico para el lactante de las pequeñas dosis de fármacos que se excretan en la leche. Es aconsejable (si existe la posibilidad) alimentar al lactante con fórmulas de leche maternizada educando a la madre en su uso correcto e higiénico.<sup>26</sup>

**TBFR y hepatopatía grave o descompensada:** las FQ, Cs/Tz, E y los inyectables son fármacos que pueden administrarse en hepatopatías, por lo que existe en estos casos la posibilidad de un tratamiento con por lo menos tres fármacos orales y un inyectable. El PAS es potencialmente hepatotóxico, se lo puede utilizar, aunque con precaución. La Eto y la Z son fármacos que no se aconseja utilizar en estos pacientes, excepto que sea imprescindible por el perfil de resistencias o la disponibilidad de drogas, en cuyo caso se introducirán individualmente y con controles exhaustivos.

**TBFR extrapulmonar:** el diagnóstico bacteriológico de TBFR es más difícil en las formas extrapulmonares de la enfermedad porque en estas localizaciones las lesiones suelen contener muy pocos bacilos y el cultivo es con frecuencia negativo. Una vez hecho el diagnóstico de TBFR por cultivo y antibiograma, las pautas terapéuticas son las mismas de la TBFR pulmonar. En la meningitis y la pericarditis por TBFR se debe agregar corticoides durante la etapa inicial del tratamiento. En pacientes con TBFR/sida se debe realizar el diagnóstico diferencial entre la TB ganglionar con escasa respuesta al tratamiento o aun progresión lesional y el SIRI. El cultivo muestra un franco desarrollo micobacteriano en el fracaso de tratamiento mientras que en el SIRI no se debería observar desarrollo alguno.

**TBFR en pediatría:** el diagnóstico bacteriológico de TB en pediatría suele ser difícil. Si el paciente no expectora, puede recurrirse al cultivo de lavado o aspirado gástrico en ayunas, al esputo inducido o al material de lavado obtenido durante una fibrobroncoscopia. Aun en ausencia de confirmación bacteriológica de farmacorresistencia, el antecedente epidemiológico (contacto estrecho con el caso índice TBFR) en un niño con TB es de suficiente peso para indicar fármacos de segunda línea de acuerdo al antibiograma o al esquema empírico del caso índice. No se suele disponer de presentaciones pediátricas de fármacos de segunda línea, por lo que éstos deberán fraccionarse según el peso del paciente.

### Manejo de los contactos de casos con TBFR

El control de foco se efectúa mediante PPD (2 UT de PPD RT23 o 5 UT de PPD S) y radiografía de tórax. A esto se agrega el examen directo y el cultivo de esputo con antibiograma en los contactos que son sintomáticos respiratorios (no basta la baciloscopía, dado que el contacto enfermo tiene alto riesgo de TBFR).

Los objetivos principales del estudio de contactos son: a) detectar tempranamente los casos de TBFR y tratarlos lo más pronto posible para interrumpir la cadena de transmisión, b) llevar registro de las personas infectadas con TBFR y realizar su vigilancia periódica, c) reconstruir la cadena de transmisión de la enfermedad para detectar posibles casos ocultos en el seno de la familia o la comunidad.

Es importante mantener capacitado al personal de nivel de atención primaria de la salud en el manejo de contactos, ya que es su responsabilidad; asimismo, los niveles superiores deben supervisar el estudio de contactos y verificar que éste haya sido correcto, adecuado y minucioso.

El control del foco debe hacerse obligatoriamente en el primer círculo de contactos (convivencia diaria de 6 horas o más) y en el segundo círculo (contacto frecuente pero inferior a 6 horas, no solamente familiares sino también laborales, escolares o comunitarios).

El solo hallazgo de PPD positiva (> 10 mm en inmunocompetentes o > 5 mm en inmunodeprimidos y contactos estrechos) sin lesiones pulmonares ni bacteriología positiva no permite deducir si la infección está provocada por el caso de TBFR o por otro enfermo con *M. tuberculosis* potencialmente pansensible. Si el caso índice es monorresistente a R se indica quimioprofilaxis con 9 H, si es monorresistente a H la profilaxis se hará con 4 R.<sup>26</sup> La indicación de quimioprofilaxis es más perentoria en menores de 15 años.

No existe evidencia científica de la utilidad de la quimioprofilaxis con otros fármacos a los que el caso índice pueda ser sensible (E, Z, FQ). Es muy importante el control estrecho de los contactos de un caso de TBFR (semestral o cuando aparece sintomatología) durante los 2 primeros años del diagnóstico del caso índice, que es el período de mayor riesgo de evolución de la infección a TB enfermedad.

### Vigilancia del nivel de resistencia a drogas antituberculosas

La evaluación de la prevalencia de resistencia a las drogas permite conocer la magnitud del problema y la eficacia en la administración de tratamientos, da sustento al diseño de esquemas terapéuticos empíricos, permite identificar señales de alarma que indican la necesidad de implementar medidas correctivas adecuadas para la situación. El seguimiento de la evolución de los indicadores a lo largo del tiempo permite evaluar la eficacia de las acciones de control y de las eventuales medidas correctivas implementadas.

En general, en países con alta o mediana prevalencia de tuberculosis, la prevalencia de la resistencia no puede ser

evaluada con los datos de la rutina de trabajo, ya que las pruebas de sensibilidad son realizadas en casos seleccionados según el riesgo. Son necesarios sistemas de vigilancia que se alimenten con datos representativos de los casos de un país, de un área geográfica, de un grupo particular de casos (retratamientos, coinfectados con VIH, etc.) o de la población atendida en una institución. Los estudios se repiten con una frecuencia adecuada y se basan en los resultados de las pruebas de sensibilidad con calidad garantizada. Existen guías técnicas que orientan el diseño de estos estudios.<sup>33</sup>

### Vigilancia de la transmisión de la TBFR

La genotipificación de *M. tuberculosis* es muy útil en escenarios proclives a la transmisión de TBFR, en particular en sitios adonde convergen pacientes con TB de larga data y pacientes con VIH/sida u otra causa de inmunodepresión, como albergues, cárceles u hospitales.

Las pruebas de genotipificación de *M. tuberculosis* demandan ciertas condiciones de infraestructura, equipamiento y personal entrenado, por lo que su aplicación en LA está restringida a unos pocos laboratorios.

La genotipificación de los aislamientos permite: confirmar episodios de transmisión, detectar cadenas epidemiológicas no sospechadas, diferenciar entre episodios de transmisión y eventos de contaminación cruzada de muestras, particularmente útil en laboratorios con alta carga de trabajo de hospitales de referencia,<sup>34</sup> vigilar la transmisión en el seno de un determinado escenario o país y aun a través de fronteras y evaluar la eficacia y orientar las estrategias de los programas de control.

El RFLP (*restriction fragment length polymorphism*) con la secuencia de inserción IS6110<sup>35</sup> continúa siendo el método estándar internacional para estudios epidemiológicos. Recientemente se ha propuesto su sustitución por el MIRU/VNTR (*mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat*).<sup>36</sup> Este método arroja resultados fácilmente comunicables y comparables en tiempo real. Métodos rápidos y accesibles basados en PCR como el *spoligotyping*<sup>37</sup> o el DRE-PCR<sup>38</sup> suelen ser útiles ya sea como complemento de los anteriores o como prueba tamiz.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008  
www.siic.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. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2007. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2007.376).
2. UNAIDS (Joint United Nations programme on HIV/AIDS). Report on the global AIDS epidemic 2006. data.unaids.org/pub/GlobalReport/2006.
3. WHO. Anti-tuberculosis drug resistance in the world report no.3 WHO/HTM/TB/2004.343. www.who.int/tb/publications/who\_htm\_tb\_2004\_343/en.
4. Shah NS, Wright A, Bai GH, Barrera L, Boulahbal F, Martin-Casabona N, et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. Emerg Infect Dis 13:380-7, 2007.
5. Brito RC, Gounder D, Bonfim de Lima D, Siqueira H, Cavalcanti HR, Pereira MM, Kritski AL. Resistência aos medicamentos anti-tuberculose de cepas de *M.*

- tuberculosis* isoladas de pacientes atendidos em Hospital Geral de Referência para Tratamento de AIDS no Rio de Janeiro. J Bras Pneumol 30:255-62, 2004.
6. Waisman JL, Palmero DJ, Guemes-Gurtubay JL, Videla JJ, Moretti B, Cantero M et al. Evaluation of the control measures adopted against an epidemic of AIDS-related multidrug-resistant tuberculosis in a Latin-American hospital. Enferm Infecc Microbiol Clin 24:71-6, 2006.
7. Fleck F. WHO uses work on tuberculosis in Lima as model for tackling AIDS. BMJ 329(7460):252, 2004.
8. Raviglione M, Smith IM. XDR tuberculosis-implications for global public health. N Engl J Med 356:656-9, 2007.
9. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Rieckstina V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 9:640-5, 2005.

10. Holtz T, Sternberg M, Kammerer S, Laserson KF, Rieckstina V, Zarovska E. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. Ann Intern Med 144:650-9, 2006.
11. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. Eur Respir J 25:928-36, 2005.
12. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services: Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians. Capítulo 2, pp. 16-19, 2004.
13. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, Fusheng Z, Kim SJ, Tlali RE, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. Int J Tuberc Lung Dis 5:887-93, 2005.
14. Tuberculosis Division IUATLD. Tuberculosis bacteriology-priorities and indications in high prevalence countries: position of the technical staff

- of the Tuberculosis Division of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 9:355-61, 2005.
15. WHO. Laboratory services in tuberculosis control .WHO/TB/98.258.
  16. Canetti G, Rist N, Grosset J. Measurement of sensitivity of the tuberculous bacillus to antibacillary drugs by the method of proportions. Methodology, resistance criteria, results and interpretation. *Rev Tuberc Pneumol (Paris)* 27:217-72, 1963.
  17. Miller MA, Thibert L, Desjardins F, Siddiqi SH, Dascal A. Testing of susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide: comparison of Bactec method with pyrazinamidase assay. *J Clin Microbiol* 33:2468-70, 1995.
  18. Lemus D, Montoro E, Echemendia M, Martín A, Portals F, Palomino JC. Nitrate reductase assay for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: simple and inexpensive method for low-resource laboratories. *J Med Microbiol* 55:861-63, 2006.
  19. Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part II. Active tuberculosis and drug resistance. *Expert Rev Mol Diagn* 6:423-32, 2006.
  20. Martin A, Portals F, Palomino JC. Colorimetric redox-indicator methods for the rapid detection of multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 59:175-83, 2007.
  21. WHO. Policy guidance on TB drug susceptibility testing (DST) of second-line drugs (SLD), Geneva, 2007.
  22. Laszlo A, Rahman M, Espinal M, Raviglione M, and the WHO/IUATLD Network of Supranational Reference Laboratories. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD. Supranational Reference Laboratory Network: five rounds of proficiency testing, 1994-1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 6:748-56, 2002.
  23. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *JAMA* 283:2537-45, 2000.
  24. Kim SJ, Espinal MA, Abe C, Bai GH, Boulahbal F, Fattorin L, et al. Is second-line anti-tuberculosis drug susceptibility testing reliable? *Int J Tuberc Lung Dis* 8:1157-8, 2004.
  25. Caminero JA. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis* 10:827-39, 2006.
  26. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361.
  27. Dalcolmo M, Fortes A, Fiuzza de Melo FA, et al. Estudo de efetividade de esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 25:70-7, 1999.
  28. Caminero Luna JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. París, Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), pp.156-92, 2003.
  29. Chan ED, Laurel V, Strand M, Chan J, Huynh, Goble M, Iseman M. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 169:1103-9, 2004.
  30. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, et al. Treatment for adult HIV infection. 2006 recommendations of the international AIDS Society-USA panel. *JAMA* 296:827-43, 2006.
  31. Colebunders R, John L, Huyst V, Kambugu A, Scano F, Lynen L. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources. *Int J Tuberc Lung Dis* 10:946-53, 2006.
  32. Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest* 120:1514-9, 2001.
  33. WHO. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. WHO/CDS/TB/2003/320; WHO/CDS/CSR/RMD/2003.3
  34. Alonso V, Paul R, Barrera L, Ritacco V. False diagnosis of tuberculosis by culture. *Medicina (B Aires)* 67:287-94, 2007.
  35. Van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol* 31:406-9, 1993.
  36. Supply P, Allix C, Lesjean S, Cardoso-Oelemann M, Rusch-Gerdes S, Willery E, et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 44:4498-510, 2006.
  37. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, Van Agterveld M, Van Soolingen D, Kuijper S, et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol* 35:907-14, 1997.
  38. Sola C, Horgen L, Maisetti J, Devallois A, Goh KS, Rastogi N. Spoligotyping followed by double-repetitive-element PCR as rapid alternative to IS6110 fingerprinting for epidemiological studies of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 36:1122-4, 1998.

# Actualización sobre la presentación clínica y el tratamiento del síndrome HELLP

## Update on the clinical presentation and treatment of HELLP syndrome

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«El síndrome HELLP está presente en el 0.17% al 0.85% de las gestaciones y se asocia con elevados índices de morbimortalidad materna y perinatal. El reconocimiento temprano de esta afección permite adoptar conductas terapéuticas que lleven a un mejor pronóstico.»



Entrevista exclusiva a

**Eduardo Malvino**

Médico de planta, División Cuidados Intensivos, Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Buenos Aires, Argentina

### Introducción

El síndrome HELLP [hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*)] es una forma de preeclampsia grave, debida a la activación inflamatoria del endotelio, de causa desconocida, cuyo sustrato histopatológico es una microangiopatía trombótica con anemia hemolítica no autoinmune. Si bien el compromiso arteriolo-capilar es generalizado, el hígado en particular presenta necrosis centrolobulillar con el consiguiente aumento de las transaminasas, por lo que ésta es una característica no excluyente para su diagnóstico.

Presente en el 0.17% al 0.85% de las gestaciones, se asocia con elevados índices de morbimortalidad materna y perinatal. El reconocimiento temprano de esta afección permite adoptar conductas terapéuticas que lleven a un mejor pronóstico.

### SIIC: ¿Cuáles son los parámetros clínicos y de laboratorio que permiten efectuar el diagnóstico de síndrome HELLP?

EM: El cuadro clínico corresponde a una preeclampsia grave. En el contexto de hipertensión arterial de 140/90 mm Hg o mayor, diagnosticada a partir de la semana 20 del embarazo, los síntomas más frecuentes son cefaleas persistentes que no ceden con analgésicos comunes, alteraciones visuales expresadas por disminución de la agudeza visual, escotomas o fopsias, y dolor en epigastrio o hipocondrio derecho. Sin embargo, el diagnóstico se confirma a partir de los estudios complementarios: plaquetopenia, hemólisis no autoinmune con esquistocitos en el frotis de sangre periférica, e incremento de ambas transaminasas hepáticas; en ocasiones este último es de escasa magnitud, lo que da origen a las denominadas formas incompletas. Los parámetros de hemólisis incluyen el incremento de la bilirrubinemia indirecta y de láctico deshidrogenasa, reticulocitosis y caída de los valores de haptoglobina, con prueba de Coombs negativa.

### SIIC: ¿Cuáles son sus principales complicaciones?

EM: El compromiso renal es relativamente frecuente y en etapas iniciales de la enfermedad se expresa por proteinuria, más tarde con retención nitrogenada de grado variable y oliguria. La afección glomerular resulta de la denominada "endoteliosis" a la que se suma la microangiopatía trombótica. La necrosis tubular aguda es infrecuente y la necrosis cortical es excepcional, esta última asociada con coagulopatía por consumo.

La eclampsia es más frecuente en el síndrome HELLP que en otras formas hipertensivas del embarazo. La presencia de signos premonitorios como cefaleas, trastornos visuales e hiperreflexia osteotendinosa obligan a efectuar tratamiento profiláctico. La coagulopatía por consumo podría ser consecuencia de la activación del endotelio, pero en la mayor parte de las gestantes se observa en presencia de otras enfermedades asociadas con relativa frecuencia en el síndrome HELLP: desprendimiento placentario, feto muerto, hemorragias en el periparto o la cesárea.

En pocos casos hay compromiso respiratorio con edema pulmonar no cardiogénico, que obedece a múltiples causas, en particular a la caída fisiológica de la presión osmótica, la alteración de la permeabilidad alvéolo-capilar y el intento de revertir la oliguria mediante la infusión de soluciones electrolíticas. Otra complicación es el hematoma subcapsular hepático, con riesgo de hemoperitoneo agudo.

### SIIC: ¿En qué grupo etario y en qué nivel social es más frecuente el síndrome HELLP?

EM: Dado que existe una prevalencia en primíparas, el grupo etario frecuentemente afectado es el de 20 a 30 años. También se aprecia prevalencia significativa entre aquellas mujeres multíparas que cursan embarazos con nueva pareja.

La preeclampsia se da por igual en todos los niveles socioeconómicos; sin embargo, las formas más graves, incluido el síndrome HELLP, se observa con mayor frecuencia en los niveles más bajos. Los controles prenatales insuficientes o ausentes son responsables de la mayor prevalencia en estos estratos, en la medida que algunos casos de preeclampsia no diagnosticados evolucionan a formas graves.

### SIIC: ¿Qué variables de laboratorio se relacionan con aumento de la mortalidad materna?

EM: Se informó mayor mortalidad materna en presencia de plaquetopenia menor de 20 000/μl, dada su relación con hemorragia encefálica espontánea. Valores de laboratorio compatibles con coagulopatía por consumo, aumento de la láctico deshidrogenasa por encima de 1 400 UI/l, transaminasas hepáticas mayores de 150 UI/l y uricemia por encima de 7.8 mg/dl, se relacionaron con mayor mortalidad materna.

### SIIC: ¿El hecho de que en el estudio se haya usado tal variedad de drogas antihipertensivas obedece a una falta de protocolo terapéutico?

EM: Sin dudas. Su explicación requiere considerar tres aspectos: a) Las drogas antihipertensivas de elección pro-

puestas en consensos internacionales son la hidralacina y el labetalol. La primera no siempre está disponible por vía intravenosa en nuestro medio, y la segunda, tiene un elevado costo comparativo. b) En ocasiones, las pacientes ingresaron a las unidades de cuidados intensivos con la tensión arterial controlada bajo tratamiento indicado por médicos de cabecera. c) Se trató de un estudio retrospectivo y los factores mencionados condicionaron una conducta ya asumida.

A excepción de las drogas inhibitoras de la enzima convertidora –formalmente contraindicadas durante la gestación y la lactancia– toda medicación antihipertensiva deberá lograr el adecuado descenso y control tensional, carecer de efectos deletéreos sobre la madre y el feto, y su uso implicará el pleno conocimiento de su farmacodinamia y los efectos secundarios que pudiera ocasionar.

### **SIIC: ¿Cuáles son las principales medidas terapéuticas?**

EM: La única medida eficaz reconocida para revertir la enfermedad es la interrupción de la gestación, que deberá implementarse sin demoras en gestantes con fetos maduros y en aquellos considerados no viables. Con gestaciones entre 24 y 34 semanas se requiere la maduración pulmonar fetal previa al nacimiento y disponer de cuidados neonatológicos en centros con alta complejidad asistencial. Como alternativa, se propuso en embarazos menores de 34 semanas prolongar la gestación bajo tra-

tamiento con 10 mg de dexametasona cada 12 horas. Sin embargo, un reciente estudio controlado puso en dudas la utilidad de los corticoides. Antes de la interrupción del embarazo se estabilizarán los valores tensionales, se realizará la prevención o el tratamiento de las convulsiones con sulfato de magnesio y se corregirán por única vez, mediante terapia transfusional, los valores extremos de plaquetopenia en caso de operación cesárea o anestesia peridural.

### **SIIC: ¿Qué diagnósticos diferenciales deberán considerarse?**

EM: En primer lugar, debemos diferenciar el síndrome HELLP de otras microangiopatías trombóticas vinculadas con el embarazo, como la púrpura trombótica trombocitopénica y el síndrome urémico hemolítico. En la primera de las mencionadas predominan los síntomas neurológicos con mayor grado de plaquetopenia y de hemólisis; en algunos casos acompañados de fiebre y compromiso renal. Deseo destacar que obviar el diagnóstico implica un retraso en el tratamiento con plasmaféresis y un gran riesgo de vida para la madre y el feto. El síndrome urémico hemolítico se presenta con mayor frecuencia en el puerperio alejado y la afección renal puede resultar extensa con requerimiento de tratamiento hemodialítico.

Otros diagnósticos diferenciales incluirán el hígado graso del embarazo, el síndrome antifosfolipídico, el lupus eritematoso sistémico y la hipertensión maligna.

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 julio de 2008, en las páginas de [www.siic.info](http://www.siic.info) que se indican al pie de cada resumen. Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.



## Mujeres posmenopáusicas y hormonas

Adam Ostrzenski, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Institute of Gynecology, Inc., Florida, EE.UU.

**Objetivos:** Analizar la integridad científica, las cualidades educativas, la objetividad y el control de contenido del manuscrito educativo «Women, hormones, and therapy: New observations from the Women's Health Initiative and Nurses' Health Study». **Fuente de datos:** Todas las publicaciones científicas pertinentes en idioma inglés fueron reconocidas mediante el uso de *Medical Subject Headings* (MeSH), que fueron seleccionadas y utilizadas en una búsqueda en Medline (1998 a marzo de 2007), las bases de datos *online* ACOG (1998 a marzo de 2007), HealthSTAR (1998 a marzo de 2007), Cochrane Library (1998 a marzo de 2007). Se incluyeron en la revisión todos los materiales publicados relevantes acerca del estudio *Women's Health Initiative* (WHI). Además, se incorporaron en esta comunicación las listas de referencia de los artículos importantes así como búsquedas manuales de artículos clave. Se revisó sistemáticamente el manuscrito «Women, hormones, and therapy: New observations from the Women's Health Initiative and Nurses' Health Study» (Simon y col., Editor: Medical Education Group LLC, Trevese, PA, EE. UU., 2007). **Método de selección de los estudios:** En total se revisaron 391 estudios y se los comparó con «Women, hormones, and therapy: New observations from the Women's Health Initiative and Nurses' Health Study» (2007), publicación ofrecida como actualización educativa a obstetras y ginecólogos (Simon y col., Editor: Medical Education Group LLC, Trevese, PA, EE.UU.). Además, se revisó el estudio original WHI (2002) y la publicación del *WHI Steering Committee* (2004) y de Hsia y col. acerca del WHI (2006). Se incluyeron en la revisión los artículos de terapia de reemplazo hormonal (TRH) y terapia de reemplazo estrogénica (TRE) publicados y los artículos relativos al WHI. Los criterios de inclusión de esta revisión se basaron en los estudios publicados si comprendían una evaluación científica del diseño, el método y la estadística del estudio WHI. Los criterios de exclusión se aplicaron a las publicaciones que analizaron los resultados del estudio WHI sin un escrutinio científico de su metodología y su estadística. **Tabulación, integración y resultados:** El manuscrito educativo «Women, hormones, and therapy: New observations from the Women's Health Initiative and Nurses' Health Study» ofrecía los siguientes objetivos didácticos: 1) El uso de 0.625 mg diarios de estrógenos equinos conjugados (EEC) en mujeres posmenopáusicas con histerectomía previa mostró una diferencia importante cuando se examinaron los resultados según el grupo etario: Grupo I, entre 50 y 59 años, sin tendencia significativa para reducir el riesgo de infarto de miocardio (IM) o muerte por causa coronaria. Grupo II, entre 60 y 79 años, hubo una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de revascularización coronaria y no se redujo el riesgo de IM o de otras formas de cardiopatía coronaria. 2) El uso de EEC puede disminuir el riesgo de cardiopatía coronaria en mujeres posmenopáusicas más jóvenes. 3) Las mujeres posmenopáusicas más jóvenes son buenas candidatas para iniciar TRH. 4) El riesgo de cáncer de mama no debe ser una preocupación durante el tratamiento a corto plazo de los síntomas menopáusicos porque el riesgo mayor observado en el WHI sólo se manifestó después de 4 años de tratamiento. 5) La TRH o los EEC proporcionan tranquilidad acerca del uso de la TRH en

mujeres menopáusicas recientes con síntomas vasomotores. 6) No está contraindicada la TRH en las mujeres que reciben estatinas. 7) Es razonable reanudar la TRH en una dosis baja. 8) El evento tromboembólico previo relacionado con inmovilización o traumatismo no constituye una contraindicación para el uso de una fórmula no oral de TRH. 9) Los datos del WHI brindan tranquilidad acerca de la seguridad cardiovascular de la TRH en mujeres recientemente menopáusicas. Los resultados de otros estudios han documentado que el diseño, el método y el análisis estadístico del WHI no sostienen los resultados ni las conclusiones del ensayo clínico WHI. **Conclusiones:** El manuscrito educativo no cumplió los criterios como material didáctico para los ginecólogos porque: 1) Los datos científicos no fueron seleccionados de forma adecuada. 2) Existe una interpretación sesgada de los datos pertinentes del estudio WHI. 3) Hay una deficiencia en el balance entre el conocimiento actual disponible relacionado con el estudio WHI. 4) La objetividad de la publicación es poco clara en todo el manuscrito. 5) No existe una adhesión estricta al tema pretendido.



**Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/161/306.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/161/306.htm)  
Extensión aproximada: 8 páginas



MAYO CLINIC

## Progresos y problemas en el diagnóstico y el tratamiento de la hepatitis autoinmune



Albert J. Czaja, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, EE.UU.

Los problemas previos en el diagnóstico y el tratamiento de la hepatitis autoinmune fueron resueltos a medida que se reconocían las diversas manifestaciones clínicas e histológicas de la enfermedad, se identificaban los factores serológicos y genéticos que reflejan el pronóstico, se definieron las indicaciones y los criterios de valoración de la terapia convencional y corticosteroidea y se codificaron los criterios diagnósticos de la enfermedad. Existe una presentación aguda grave o fulminante; distintos grupos étnicos pueden tener diferentes fenotipos clínicos; es posible que los pacientes asintomáticos no justifiquen el tratamiento; los pacientes ancianos son candidatos importantes para la terapia y la necrosis centrolobulillar (zona 3) es una característica incipiente de la enfermedad. Los anticuerpos contra antígeno hepático/pancreático soluble identifican a los pacientes que sufren una recaída después de suspendidos los fármacos y el Modelo de Enfermedad Hepática en Estadio Terminal puede predecir el fracaso terapéutico antes de la terapia. La ciclosporina, el tacrolimus, el mofetil micofenolato y la budesonida brindan nuevas oportunidades terapéuticas, y es factible realizar intervenciones moleculares en vías patogénicas críticas. Los problemas restantes incluyen el diagnóstico de pacientes seronegativos, la incertidumbre acerca de los esquemas de dosificación apropiados, la prevención de efectos colaterales relacionados con los fármacos y la naturaleza de los síndromes variantes. La ciencia y la tecnología se hallan disponibles para resolver estas cuestiones. Los requisitos del progreso continuo son modelos animales confiables de la enfermedad humana y una red cooperativa de investigadores clínicos.



**Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/161/307.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/161/307.htm)  
Extensión aproximada: 18 páginas



## Papel de la episiotomía en el parto instrumental. ¿Previene la lesión perineal grave?

Gernot Hudelist, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Worthing Hospital, Worthing, Reino Unido

Los desgarros perineales de tercer grado representan una complicación importante del parto vaginal y son más frecuentes en los partos quirúrgicos por vía vaginal (PQV). Varios estudios han informado sobre los factores de riesgo asociados con un traumatismo perineal grave y sus complicaciones, como incontinencia fecal y urinaria. La ejecución y el tipo de episiotomía siguen siendo controversiales, sobre todo cuando se combinan con PQV. Aunque las episiotomías en la línea media y mediolaterales se realizan comúnmente combinadas con PQV, su papel en la prevención del traumatismo perineal grave en los PQV aún no es claro. Para dilucidar el impacto de la episiotomía de la línea media y mediolateral juntamente con los PQV, la presente revisión se centra en los riesgos y beneficios potenciales de estos tipos de episiotomía y su papel en los PQV.



Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/161/308.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/161/308.htm)  
Extensión aproximada: 7 páginas



## Actualización sobre anestésicos locales en la anestesia regional



Scott M. Croll, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Walter Reed Army Medical Center, Washington, EE.UU.

La anestesia regional en el siglo XXI, específicamente el bloqueo de nervios periféricos y el bloqueo continuo de nervios periféricos, sigue disfrutando de una popularidad sin paralelo. A pesar de este resurgimiento en popularidad, la búsqueda de un anestésico inyectable nuevo de acción más prolongada con mejor perfil de seguridad sigue siendo un objetivo evasivo y distante. Se han desarrollado pocos anestésicos locales nuevos para uso clínico desde comienzos de la década de 1970. Los esfuerzos por mejorar la eficacia, la duración y la seguridad de los anestésicos locales inyectables incluyen aditivos de drogas a los anestésicos locales y nueva tecnología de localización de la aguja. Cualquier explicación convincente de los anestésicos locales frecuentes utilizados con anestesia regional debe incluir un resumen cuidadoso de su toxicidad para incluir prevención, detección y tratamiento. Se presenta el enfoque específico de la aparición reciente de Intralipid® como tratamiento de la cardiotoxicidad inducida por anestésicos locales. Esta revisión de los anestésicos locales examina la farmacología básica, explora las tendencias actuales en la práctica de la anestesia regional y describe los adelantos recientes en el uso clínico de los anestésicos locales y los aditivos.



Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/161/309.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/161/309.htm)  
Extensión aproximada: 9 páginas

## Hipertensión en el embarazo: formas de presentación y manejo

Ali Cetin, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Cumhuriyet University School of Medicine, Sivas, Turquía

La preeclampsia es la hipertensión *de novo* con proteinuria después de las 20 semanas de gestación. Las pacientes con

preeclampsia grave tienen uno o más hallazgos como cefalea intensa, dolor en hipocondrio derecho o epigastrio, una concentración de transaminasas en suero por lo menos del doble de lo normal, presión arterial sistólica de 160 mm Hg o mayor o presión arterial diastólica de 110 mm Hg o más en dos ocasiones separadas por lo menos por 6 horas, menos de 100 000 plaquetas por mm<sup>3</sup>, proteinuria de 5 g/24 hs o más, oliguria o restricción grave del crecimiento fetal. Es el trastorno hipertensivo del embarazo que constituye el mayor peligro para la vida. En esta revisión se explica la presentación clínica y la evaluación de la preeclampsia con sus formas graves, la eclampsia y el síndrome HELLP.



Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/161/310.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/161/310.htm)  
Extensión aproximada: 6 páginas



## Reserva funcional renal



Stanley Hellerstein, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Children's Mercy Hospital, Kansas City, EE.UU.

En 12 pacientes pediátricos se midió la reserva funcional renal (RFR) en 14 estudios de RFR. Estos niños tenían pruebas de una disminución en la cantidad de nefronas debido a daño de las vías urinarias superiores o a la ausencia de un riñón. El estudio de RFR se llevó a cabo porque los niños se consideraban en riesgo de hiperfiltración glomerular en ausencia de pruebas de nefropatía crónica. Estos niños tenían electrolitos normales en suero, análisis de orina normal e índice de filtración glomerular por encima de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Siete estudios mostraron ausencia de hiperfiltración glomerular; dos confirmaron la hiperfiltración glomerular y un estudio cayó en el intervalo «dudoso» para hiperfiltración glomerular. El estudio de RFR no fue satisfactorio desde el punto de vista técnico en cuatro casos, dos de los cuales eran niños con anomalías anatómicas macroscópicas. El informe ilustra el uso del estudio de la RFR en la evaluación de los niños en un centro clínico renal pediátrico.



Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/161/311.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/161/311.htm)  
Extensión aproximada: 10 páginas



## Filicidio materno: perspectivas sobre el acto y su prevención



Sara G. West, Columnista Experta de SIIC  
Institución: University Hospital - Case Medical Center, Cleveland, EE.UU.

El tema del filicidio materno siempre provoca una respuesta emocional fuerte. Ya sea que genere sentimientos de simpatía o de disgusto, la mayoría se pregunta por qué las madres pueden verse impulsadas a matar a sus propios hijos y qué se puede hacer para evitar estos crímenes. Este artículo se centra en las características de las madres que cometen filicidio. Se considera el papel de las mujeres en la historia del filicidio. En un intento por aclarar los rasgos comunes entre las mujeres filicidas, revisaremos la literatura reciente. Además, se compara la investigación sobre las madres que matan a sus hijos con la de sus análogos de sexo masculino. Por último, ofreceremos sugerencias para ayudar en la prevención de futuros actos filicidas.



Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/161/312.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/161/312.htm)  
Extensión aproximada: 7 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.

## Variantes histológicas infrecuentes del leiomioma uterino

Maia Brik

Hospital Maternal La Fe, Valencia, España



Brik describe su artículo editado en *Acta Ginecológica* 64(2):35-44, 2007. La colección en papel de *Acta Ginecológica* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en SIIC Data Bases.



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

Valencia, España (especial para SIIC)

Según la clasificación histológica de los tumores del cuerpo uterino de la OMS del 2003,<sup>1</sup> el leiomioma y sus variantes histológicas se incluyen dentro de los tumores de músculo liso, los cuales a su vez forman parte de los tumores mesenquimales. La gran mayoría de las lesiones mesenquimales uterinas son tumores de músculo liso, y muchos de ellos son benignos, aunque algunos muestran características morfológicas atípicas o patrones de crecimiento que obligan a hacer el diagnóstico diferencial con el leiomiomasarcoma o con tumores del estroma endometrial. Dentro de estas variantes histológicas las más frecuentes son el leiomioma celular, el leiomioma mitóticamente activo y el leiomioma atípico o bizarro.

Los miomas son tumores benignos dependientes de estrógenos que se originan del músculo liso uterino y contienen elementos conectivos fibrosos. Su denominación correcta es la de "leiomioma". Representan los tumores ginecológicos más frecuentes (sobre todo entre la tercera y la cuarta década de la vida), su prevalencia varía entre 20% y 50% en las mujeres en edad reproductiva, la cual asciende a un 70% en las piezas de histerectomía. El propósito de nuestro trabajo consistió en determinar la prevalencia en nuestro medio de las variantes histológicas más frecuentes del leiomioma uterino (leiomioma celular, mitóticamente activo y bizarro), describir las características clínicas de estas pacientes, la modalidad de tratamiento quirúrgico y su pronóstico, así como el papel de la ecografía y el Doppler en el pronóstico.

Se revisaron los informes anatomopatológicos de las histerectomías por útero miomatoso vía laparotómica o laparoscópica y de las miomectomías endoscópicas (histeroscopia o laparoscopia) o laparotómicas realizadas en el Servicio de Ginecología del HUM "La Fe" desde abril de 2003 hasta mayo de 2006. Revisión de las historias clínicas de las pacientes cuya anatomía patológica informaba leiomioma celular, leiomioma mitóticamente activo o leiomioma bizarro.

Entre un total de 482 informes anatomopatológicos de leiomioma se encontraron 8 variantes histológicas (1.6%), de las cuales 1 era mitóticamente activa (0.2%), 2 (0.4%) atípicas y 5 (1%) celulares. Todas las pacientes eran premenopáusicas, el motivo de consulta más frecuente era dolor pélvico, hemorragia uterina anormal o ambos síntomas, aunque en algunos casos fue un hallazgo casual en una revisión ginecológica rutinaria. El pronóstico fue favorable en todos los casos.

### Leiomioma mitóticamente activo (1 caso)

Paciente de 20 años, nuligesta, sin antecedentes personales de interés, que acude remitida por hallazgo ecográfico de mioma uterino. En la ecografía se visualiza un mioma subseroso de 110 x 90 mm en cara lateral derecha. Se pauta tratamiento médico con triptorelina 3.75 mg/mes durante 3 meses, reduciéndose el mioma a 70 x 76 mm. Se practica miomectomía laparotómica. La anatomía patológica informa leiomioma mitóticamente activo en el que no se identifican atipias citológicas ni focos de necrosis coagulativa. El índice mitótico era mayor de 15 mitosis/10 cga (campos de gran aumento). En el control a los dos años no hay recurrencia.

### Leiomioma atípico o bizarro (2 casos)

1) Paciente de 47 años, G2P2, que consulta por metrorragia y hallazgo de útero miomatoso. La citología cervicovaginal y la biopsia endometrial fueron negativas para malignidad. En la ecografía se detectaron 6 miomas de 46, 56, 24, 26, 31 y 80 mm de diámetro mayor, línea endometrial deformada

de 9.3 mm. Se realiza histerectomía con doble anexectomía. El informe anatomopatológico revela 7 leiomiomas intramurales, uno de ellos bizarro, así como endometrio proliferativo. La evolución a los 3 meses fue favorable. 2) Paciente de 42 años, nuligesta, con antecedentes familiares de madre diagnosticada de cáncer de mama. Acude a la consulta por prurito vaginal persistente. El cultivo del flujo vaginal resultó positivo para *Gardnerella vaginalis* y la citología cervicovaginal negativa para malignidad. En la ecografía se visualizó un útero miomatoso de 126 x 96 x 79 mm, con un mioma en cara anterior fúndico de 66 mm y aumento de vascularización (IR: 0.60). La paciente manifestaba deseo de gestación, por lo que se decidió miomectomía laparoscópica. La anatomía patológica informa de leiomioma bizarro de 8 x 7 cm. A los 2 meses la evolución cursa sin incidencias.

### Leiomioma celular (5 casos)

Características clínicas y hallazgos ecográficos: edad 28-45 años, únicamente una paciente era nuligesta. Dos cursaron con metrorragia, otras dos con distensión abdominal y en un caso era asintomática. Se trataron dos con miomectomía y tres con histerectomía. La evolución fue satisfactoria en todos los casos.

El leiomioma celular se caracteriza por un aumento relativo de la densidad celular en contraste con el miometrio que lo rodea, pero conservando el bajo índice mitótico propio del leiomioma (< 5 mitosis/10 cga). Sus células se encuentran muy aproximadas, semejando el estroma endometrial. Representa el 5% de los leiomiomas uterinos. En nuestra población presenta una prevalencia más baja, del 1%. Su aspecto macroscópico y microscópico es similar al leiomioma. Es interesante resaltar como complicación de esta entidad la leiomiomatosis pulmonar, si bien en nuestros casos no se observó. Existe una variante denominada leiomioma altamente celular,<sup>2</sup> con la que se tiene que establecer el diagnóstico diferencial con los tumores del estroma endometrial (concretamente con el sarcoma). La dificultad diagnóstica estriba en que los tumores del estroma endometrial pueden mostrar diferenciación muscular lisa y, a su vez, el leiomioma celular presenta elevada densidad celular, prominente vascularización y márgenes irregulares. Pero hay una serie de características histológicas del leiomioma celular que nos van a ayudar en el diagnóstico diferencial: patrón de crecimiento fascicular, los márgenes se mezclan con el miometrio circundante, ausencia de histiocitos, vasos sanguíneos de gran calibre y pared gruesa, baja actividad mitótica (< 2 mitosis/10 cga) y atipia ausente o leve. Una novedosa herramienta que podría facilitar este diagnóstico diferencial es la proteína h-Caldesmon, la cual es un marcador de células del músculo liso. Utilizando anticuerpos frente a esta proteína se podría establecer el diagnóstico histológico correcto.<sup>3,4</sup>

En principio, el manejo clínico del leiomioma celular es igual al del leiomioma, con la excepción de la necesidad de descartar afección pulmonar mediante una radiografía de tórax. Sin embargo, si en una biopsia endometrial nos encontramos con un tumor estromal potencial, la actitud terapéutica sería realizar una histerectomía por la imposibilidad de excluir un sarcoma del estroma endometrial de bajo grado, el cual requiere para su diagnóstico demostrar la existencia de invasión miometrial, vascular o ambas.<sup>2</sup>

Durante años, la clasificación aceptada de los tumores de músculo liso uterino fue la propuesta por Zaloudek y Norris (1981), la cual se basaba en el número de mitosis y en la presencia o ausencia de atipias celulares. Así, se hablaba de leiomioma si el tumor presentaba 0-4 mitosis por 10 cga, a pesar de la existencia de atipia citológica; los tumores con 5-9 mitosis por 10 cga eran clasificados como leiomiomas de potencial maligno incierto en ausencia de atipia citológica; los tumores con 5 o más mitosis y atipias celulares eran denominados leiomiomasarcomas, y los tumores con 10 o más mitosis eran diagnosticados de leiomiomasarcomas independientemente de la presencia de atipias celulares.<sup>5</sup>

La definición de "leiomioma de potencial maligno incierto" creó mucha confusión respecto de su comportamiento clínico y la actitud terapéutica, sobre todo en las mujeres que deseaban preservar su fertilidad. Fue O'Connor quien introdujo el término "leiomioma mitóticamente activo" al considerar estos tumores de naturaleza benigna.<sup>6</sup>

Bell, Kempson y Hendrickson definen los tumores uterinos de músculo liso en función de tres variables: el número de mitosis por 10 cga, el grado de atipia celular y la presencia (o ausencia) de necrosis celular coagulativa. De esta manera, el leiomioma mitóticamente activo se caracteriza por presentar 5-20 mitosis/10 cga, atipia celular ausente o leve y ausencia de necrosis celular.<sup>7</sup>

Esta variante histológica del leiomioma presenta un comportamiento benigno, aparece en mujeres en edad reproductiva. Tiene un tamaño medio de 60 mm (6-200 mm), con un aspecto macroscópico benigno y similar al del leiomioma común. Se localiza frecuentemente a nivel submucoso. Entre las teorías patogénicas se ha postulado el posible efecto traumático, derivado

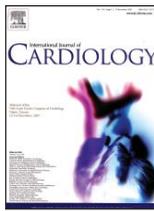
de su localización, y el estímulo hormonal progestagénico. El tratamiento que se propone, sobre todo si la paciente tiene deseo genésico, es la miomectomía.<sup>8</sup> El leiomioma atípico o bizarro se caracteriza por poseer células gigantes mononucleadas, multinucleadas o multilobuladas, con núcleos hiper cromáticos, entremezcladas con células de músculo liso normal. Presentan un índice mitótico bajo de 1.6 mitosis/10 cga y su aspecto macroscópico es benigno.<sup>2</sup>

Finalmente, no se ha encontrado ninguna referencia en relación con la utilidad de la ecografía Doppler como herramienta para realizar un diagnóstico diferencial del leiomioma común, sus variantes y leiomiomasarcoma.

## Desencadenantes de agudización de insuficiencia cardíaca

Francesc Formiga

Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España



Formiga describe su artículo editado en *International Journal of Cardiology* 120(2):237-241, Ago 2007. La colección en papel de *International Journal of Cardiology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Biosis, Current Contents/Life Sciences EMBASE, Elsevier Biobase, Index Internacional de Cardiología y SIIC Data Bases.



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

Barcelona, España (especial para SIIC)

La insuficiencia cardíaca es una complicación grave, progresiva e irreversible a la que están expuestos la mayoría de los pacientes con enfermedades cardíacas y, en particular, los que padecen enfermedad coronaria, hipertensión arterial, valvulopatías o miocardiopatías. Frecuentemente el motivo de ingreso hospitalario será una descom-

pensación de la enfermedad debida a un factor precipitante. Por ello se estudiaron, en 239 pacientes consecutivos ingresados por insuficiencia cardíaca descompensada, en el Hospital Universitario de Bellvitge, los posibles factores desencadenantes de la agudización. Se trataba de 173 mujeres y 120 hombres con una edad media de 76.7 años. En la mayoría de ellos (22.75%) se pudo identificar al menos un factor al que se le atribuyó la descompensación. Un dato importante a destacar es que en 100 pacientes existía más de un posible factor desencadenante de la descompensación.

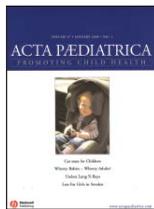
Se realizó un estudio comparativo de los pacientes en que sí se había identificado un factor desencadenante con el resto y no se hallaron diferencias significativas, salvo una peor funcionalidad para actividades básicas de la vida diaria (cuantificada con el índice de Barthel) en el grupo con desencadenante identificado.

La conclusión del estudio es que si se investiga se pueden identificar factores desencadenantes en la mayoría de los ingresos hospitalarios por descompensación de insuficiencia cardíaca, muchos de ellos pueden prevenirse.

## Prevalencia de lesiones ecográficas cerebrales en neonatos prematuros con restricción del crecimiento intrauterino y sin ella

Nelly Fabiola Padilla Gomes

Universidad de Barcelona, Barcelona, España



Padilla Gomes describe su artículo editado en *Acta Paediatrica* 96(11):1582-1587 Nov, 2007. La colección en papel de *Acta Paediatrica* 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](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm)  
[www.siicsalud.com/lmr/ppselehtm.php](http://www.siicsalud.com/lmr/ppselehtm.php)

Barcelona, España (especial para SIIC)

El objetivo de este trabajo fue comparar la prevalencia de ecodensidades periventriculares transitorias (EPT), leucomalacia periventricular (LPV) y lesiones hemorrágicas (LH) entre neonatos prematuros con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y adecuados para la edad gestacional (AEG). La muestra total fue de 70 neonatos distribuidos en dos grupos: grupo de estudio (n = 35) y grupo control (n = 35), todos nacidos entre 24 y 34 semanas de edad gestacional (EG). Se realizó ecografía transfontanelar (ET) el tercer día (ET-I), el decimocuarto día (ET-II) y a las 40 semanas de EG corregida (ET-III). Los resultados de este estudio sugieren que los neonatos con RCIU presentan una prevalencia significativamente aumentada de EPT en la ET-I y LPV en ET-II y ET-III. No se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de LH entre los grupos, aunque se encontró una tendencia no significativa en los neonatos con RCIU a presentar lesiones hemorrágicas a la edad de 40 semanas de EG corregida.

Los recién nacidos prematuros tienen un riesgo alto de daño cerebral; las lesiones hemorrágicas y de la sustancia blanca son las más frecuentes, y en el seguimiento a corto y largo plazo se correlacionan con alteraciones posteriores en el neurodesarrollo. En el caso de los recién nacidos prematuros con RCIU, el riesgo parece ser mayor debido a que por su condición presentan en la etapa prenatal una serie de cambios y adaptaciones relacionados con la hipoxia crónica que incluyen alteraciones fisiológicas,

hemodinámicas y metabólicas, lo cual se correlaciona con los resultados obtenidos en estudios a largo plazo de niños con antecedente de RCIU. Se han encontrado alteraciones en la evaluación neuropsicológica de esta población, posiblemente relacionadas con alteraciones cognitivas que involucran estructuras cerebrales como el lóbulo frontal y el hipocampo, entre otras.

En general, la literatura relacionada con las alteraciones ecográficas en la etapa neonatal no es conclusiva, las lesiones hemorrágicas son las más estudiadas y, en algunos casos, la LPV grave. En ningún estudio que incluya neonatos con RCIU se consideraron las EPT, las cuales actualmente se relacionan con alteraciones en el neurodesarrollo.

Este estudio prospectivo compara una muestra consecutiva de 35 prematuros con RCIU y 35 AEG apareados por edad gestacional al momento del parto. La RCIU se definió como peso estimado fetal por debajo del percentilo 10 para la EG y un flujo arterial anormal en la arteria umbilical (índice de pulsatilidad mayor de 2 desviaciones estándar para la EG). Fueron excluidos los recién nacidos con defectos cromosómicos, genéticos o estructurales, signos de infección intrauterina o sepsis neonatal temprana. Se obtuvieron los datos prenatales y neonatales, incluyendo el uso de corticosteroides antenatales, EG al parto, peso al nacer, días de internación en la UCI, presencia de síndrome de distrés respiratorio, uso de oxígeno suplementario o ventilación mecánica y duración, uso de agentes inotrópicos, displasia broncopulmonar (DBP), ductus arterioso persistente (DAP), enterocolitis necrotizante (ECN), hipoglucemia, sepsis neonatal tardía, índice de gravedad neonatal (CRIB-II) y muerte neonatal.

A todos los participantes se les realizaron en la etapa neonatal tres ET: ET-I (tercer día), ET-II (14 días); ET-III (40 semanas de EG corregida). Se usó un transductor de 8-5 MHz. Las imágenes fueron evaluadas por dos expertos. Se calculó la variabilidad interobservador en 30 casos.

La HIV se clasificó de acuerdo con Papile, las EPT se definieron como un aumento en la ecogenicidad periventricular con una duración menor de 14 días. La LPV se clasificó según los criterios de DeVries.

El análisis estadístico incluyó la prueba U de Mann-Whitney de dos colas en la comparación de medianas y la exacta de Fisher para proporciones. La variabilidad interobservador se evaluó mediante la prueba de Kappa-Cohen. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 13.0.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resultado neonatal excepto en los neonatos con RCIU en el peso al nacer ( $p = 0.001$ ) y el uso de corticosteroides prenatales ( $p = 0.05$ ). Se encontró una tendencia no significativa en neonatos con RCIU a presentar ECN, hipoglucemia, DBP y DAP. No se encontró relación entre la presencia de sepsis tardía y el aumento en la incidencia de lesiones ecográficas cerebrales. El índice CRIBII fue similar en ambos grupos.

La prevalencia de EPT fue significativamente alta en neonatos con RCIU en la ET-I ( $p = 0.02$ ); la prevalencia de LPV fue significativamente alta en neonatos con RCIU en la ET-II y ET-III ( $p = 0.03$  y  $p = 0.02$ , respectivamente). No se encontró diferencia en la gravedad de LPV entre los dos grupos. La prevalencia de LH fue baja en neonatos con RCIU en la ET-I ( $p = 0.08$ ) encontrándose aumentada en el mismo grupo en la ET-II y ET-III, sin significación estadística. El análisis interobservador fue de 0.64 (IC 95%: 0.55-0.72). Los resultados de este estudio sugieren que los neonatos prematuros con RCIU tienen una prevalencia aumentada de daño de

sustancia blanca cuando se comparan con neonatos prematuros AEG. Estos resultados son consistentes con estudios recientes de seguimiento a largo plazo de niños con RCIU que informan alteraciones cognitivas que sugieren lesión en la sustancia blanca, así como con las alteraciones neuroestructurales evidenciadas utilizando diversas técnicas de imágenes. Usando ecografía transfontanelar se puso de manifiesto una restricción de crecimiento selectiva en el lóbulo frontal de neonatos afectados.

Mediante resonancia magnética volumétrica se demostró en esta población una disminución del volumen intracraneano y de la sustancia gris cortical así como su relación con las alteraciones en la evaluación neurocomportamental; los tensores de difusión y morfometría basada en deformaciones mostraron daño difuso de la sustancia blanca asociada a disminución de la sustancia gris subcortical.

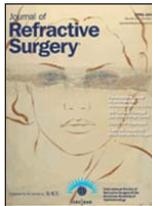
Las ventajas de este estudio respecto de trabajos anteriores son el uso de exploraciones ecográficas cerebrales seriadas y la inclusión de las EPT dentro de las lesiones de sustancia blanca, hallazgo anteriormente no considerado específicamente en niños con RCIU.

En conclusión, se sugiere que los neonatos prematuros con RCIU presentan una prevalencia elevada de daño de sustancia blanca y que la presencia de EPT debe ser tenida en cuenta en estudios futuros que consideren esta población.

## Exito del plasma autólogo rico en plaquetas en sequedad ocular tras cirugía refractiva

Jorge L. Alió

Universidad Miguel Hernández, Alicante, España



Alió describe su artículo editado en *Journal of Refractive Surgery* 23(6):617-619 Jun, 2007. La colección en papel de *Journal of Refractive Surgery* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2007. Indizada en SIIC Data Bases.



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

Alicante, España (especial para SIIC)

La cirugía LASIK<sup>1</sup> (*laser-assisted in-situ keratomileusis*) emplea la tecnología del láser excimer para corregir efectos refractivos de lejos y de cerca remodelando la córnea. Este procedimiento es con frecuencia seguido por la aparición de síntomas de sequedad ocular, el conjunto de los cuales se conoce como síndrome de la superficie ocular (SSO). Estos síntomas incluyen, ojo seco, queratitis micropunctata, disminución e inestabilidad de la película lagrimal y disminución de la agudeza visual. La causa probable de la aparición de estos síntomas es el daño producido sobre los nervios oculares durante el procedimiento quirúrgico.<sup>2</sup> Estos nervios ejercen una importante función reguladora de las glándulas de Meibomio y lagrimales, encargadas de producir el componente lipídico y acuoso, respectivamente, de la lágrima. Por un lado, la aplicación de un anillo de succión sobre la conjuntiva para fijar la córnea para la realización del *flap* corneal altera la estructura normal de la primera, incluyendo las células caliciformes, encargadas de producir el componente mucoso de la lágrima, y los nervios conjuntivales, que se dirigen a la córnea.

Por otro lado, el *flap* corneal se realiza a nivel del estroma cortando transversalmente los nervios longitudinales que lo atraviesan. Todas estas manipulaciones de la superficie ocular durante el proceso quirúrgico hacen que el equilibrio de los tres componentes principales de la lágrima (acuoso, lipídico y mucoso) se vea alterado dando lugar a los síntomas característicos del SSO.

El plasma rico en plaquetas (PRP) es un producto obtenido directamente de sangre no coagulada recogida en tubos con citrato sódico y que se centrifuga bajo condiciones óptimas que permiten el enriquecimiento de plaquetas en la fracción superior. Es, por tanto, muy rico en plaquetas y factores de crecimiento y se ha probado su alto poder regenerador y estimulador de tejidos en áreas como la cirugía maxilofacial y la traumatología, entre otras. Su aplicación innovadora reciente en el campo de la oftalmología<sup>3,4</sup> por nuestro grupo ha supuesto un gran avance en el tratamiento del SSO al ejercer un efecto lubricante así como regenerador de la superficie ocular. El PRP, aplicado de manera tópica sobre la superficie corneal, es preparado de manera 100% natural, sin aditivos ni conservantes, y autóloga, con la sangre del propio paciente y tras un corto período de espera.

En este estudio piloto que se describe a continuación hemos podido demostrar los resultados beneficiosos del PRP autólogo en el tratamiento de pacientes afectados por SSO tras LASIK.

El procedimiento quirúrgico LASIK consistió en la realización de un *flap* con un microqueratomo (Moria M2) y con un diámetro de 9.5 mm. El grosor del *flap* fue de aproximadamente 130 micras.<sup>5</sup> Tras el levantamiento del *flap* se procedió a la ablación programada del estroma con el láser excimer Esiris (Schwind).

En este estudio se incluyeron 13 pacientes miopes, 26 ojos, con edades comprendidas entre los 30 y los 60 años y sometidos a la cirugía LASIK, anteriormente descrita, para tratar su defecto miópico. Estos pacientes se vieron afectados secundariamente por SSO, según la Triple Clasificación de Madrid,<sup>6</sup> durante más de 6 meses. Los síntomas incluían queratitis punctata muy sintomática y un nivel de disfunción ocular de moderado a grave. La agudeza visual antes del tratamiento oscilaba entre 1 y 4 líneas, todos los pacientes fueron positivos para tinción con fluoresceína y un tiempo de rotura lagrimal (tBUT) de entre 4 y 9 segundos. Los pacientes fueron tratados con PRP durante un mínimo de un mes.

Para la evaluación de la mejora de los pacientes tratados se siguió la Triple Clasificación de Madrid e incluyó los siguientes parámetros: desaparición de los síntomas, aumento del menisco lagrimal y del tBUT, disminución de la inflamación y de la tinción con fluoresceína y mejora en la citología de impresión.

Para evaluar la disminución de la sintomatología, los pacientes completaron un cuestionario que incluía aspectos como sensación de cuerpo extraño, enrojecimiento ocular, quemazón, lagrimeo, picor y fotofobia. Se realizó una evaluación global de estos resultados y la mejora de los síntomas se evaluó con 5 grados que incluían: excelente, bueno, mínimo, sin mejora y peor. El 84% de los pacientes experimento una mejoría entre buena y excelente. El resto de pacientes experimento mejorías mínimas o sin cambios. La mejor agudeza visual corregida (BCVA) se midió en líneas de visión. El 53% de los pacientes ganaron entre 1 y 2 líneas de visión, 16% ganaron entre 3 y 4 líneas y el resto de los pacientes no experimentaron ninguna mejoría.

El análisis de la tinción con fluoresceína indicó una desaparición completa del colorante en el 69% de los pacientes, un 23% presentaban tinciones aisladas y 8% mostraron tinción en el 25% de la superficie. En general se observó mejoría o ausencia de cambios en los niveles de tinción tras el tratamiento en todos los pacientes.

Por último, el tBUT para estudiar la estabilidad de la película lagrimal indicó un aumento de más de 2 segundos en el 46% de los pacientes, mientras que el 54% un aumento del tBUT entre 0 y 2 segundos.

La tolerancia del PRP autólogo fue excelente en todos los casos, excepto en el de un paciente que presentó intolerancia tras cuatro semanas de tratamiento.

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.

## Cáncer sincrónico de las vías biliares. Informe de un caso y revisión de la literatura



Néstor A. Gómez

Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Guayaquil Guayaquil, Ecuador

### Introducción

El carcinoma de la vesícula biliar es la neoplasia más común de las vías biliares (4%). Ocupa el quinto lugar entre las neoplasias más frecuentes después de las de recto, colon, páncreas y estómago. Su prevalencia es mayor en la población femenina (80%). La edad de presentación oscila entre la sexta y la séptima décadas de la vida. No se conoce su etiología, pero se la relaciona con colecistitis y coledolitiasis crónica, hepatitis viral, colangitis, cirrosis biliar, fármacos (estrógenos), enfermedades autoinmunes, obesidad, entre otras. A su vez, las neoplasias limitadas a los conductos biliares extrahepáticos tienen una frecuencia del 30% y su incidencia es mayor en la población masculina (60%), con un rango de edad que oscila entre los 50 y 60 años. Se mencionan como etiologías probables las anomalías congénitas de árbol biliar, la colangitis esclerosante, los carcinógenos externos y, muy raramente, la coledocolitiasis.

Las anomalías congénitas del sistema de ductos pancreatobiliares son la principal causa informada de neoplasias dobles o sincrónicas de la vía biliar.

La resección quirúrgica es curativa sólo si el diagnóstico se realiza en etapas tempranas, pero la malignidad de estos tumores lo hace imposible. La supervivencia a los 5 años comunicada es de 1% a 3% de los pacientes. La colecistectomía con anastomosis biliodigestiva es la conducta terapéutica indicada.

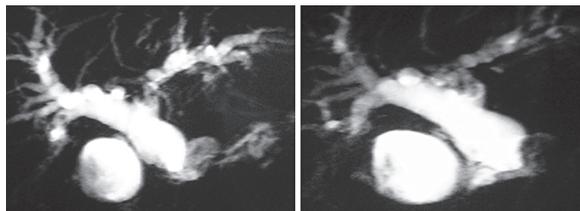
### Caso clínico

Paciente varón de 69 años que acudió a la consulta por presentar ictericia más coluria y pérdida de peso durante aproximadamente 6 meses. No presentaba dolor abdominal y en el interrogatorio refirió prurito y febrícula. No tenía antecedentes patológicos, quirúrgicos ni historia personal de trauma alguno. Su ficha médica señalaba antecedentes familiares de colecistitis y de cáncer de mama en la madre.

Al examen físico se observó ictericia generalizada y pliegues cutáneos con deshidratación moderada. A nivel cervical no se palparon adenopatías y no se evidenció ingurgitación yugular. Simetría torácica, campos pulmonares claros y ruidos cardíacos sin alteraciones. La región axilar estaba desprovista de ganglios palpables. En el abdomen se palpaba una ligera hepatomegalia de 2 cm, no dolorosa, sin otras visceromegalias, y no se palparon masas intraabdominales. Presentaba coluria y acolia.

Los exámenes de laboratorio al ingreso mostraron: glóbulos rojos 3 317 000; hematocrito 31%; hemoglobina 9.7 g%; VCM 93.4  $\mu\text{m}^3$ ; HCM: 29.2  $\mu\text{m}^3$ ; leucocitos 9 400/mm<sup>3</sup>; segmentados 80%; linfocitos 19%; plaquetas 200 000/mm<sup>3</sup>; tiempo de coagulación 6 min 8 seg; glucemia 69 mg%; colesterol 364 mg%; triglicéridos 102 mg%; ácido úrico 4.73 mg%; creatinina 1.70 mg%; TGO 10 UI/l (VN: 12); TGP: 18 UI/l (VN: 12); proteínas totales 4.60 g%; albúmina 3.32 g%; globulinas 1.28 g%; bilirrubina total 27.19 mg% (VN: 0.90), bilirrubina directa 22.99 mg% (VN: 0.40), fosfatasa alcalina 1 455 UI/l (VN: 220); ASTO (-); VDRL (-); HBsAg (-); HIV (-); CEA 2.5 ng/ml; Ca 19-9 38 U/ml; Ca 125 30 U/ml; AFP 10 ng/ml. En el análisis de orina se halló: densidad 1.020; pH 5; leucocitos, negativo; nitritos, negativo; proteínas, negativo; glucosa, negativo; cetonas, negativo; urobilinógeno, negativo; bilirrubina (+++); sangre, negativo; hemoglobina, negativo.

Participaron en la investigación: Jerónimo J. Gaibor, Jorge L. Mejillón, Jorge A. Zapattier, Paola E. Vargas, Instituto de Enfermedades Digestivas, Fundación Esperanza, Guayaquil, Ecuador



Figuras 1 y 2. Colangiografía por resonancia magnética. Dilatación de vías intrahepáticas y extrahepáticas, con obstrucción a nivel distal del colédoco (Gómez NA, 2004).

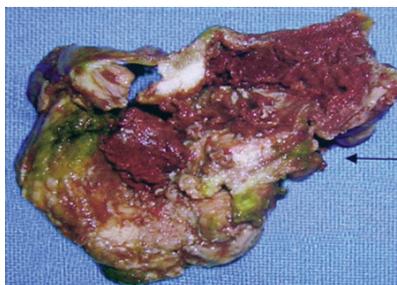


Figura 3. Pieza quirúrgica poscolecistectomía. Nótese el aspecto tumoral de la vesícula biliar (adenocarcinoma) (Gómez NA, 2004).

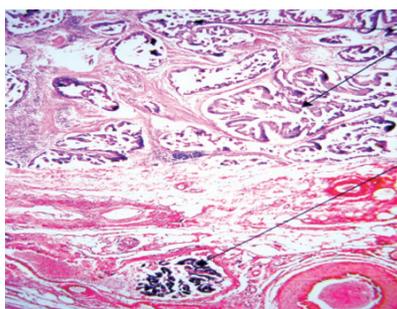


Figura 4. Estudio anatomopatológico que muestra la presencia de adenocarcinoma de vesícula biliar y de colédoco (Gómez NA, 2004).

Los estudios óseos no mostraron lesiones metastásicas. La ecografía preoperatoria mostró dilatación de las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas, hepatomegalia moderada y coledolitiasis. Se practicó colangiografía por resonancia magnética (CRM) que mostró dilatación de vías intrahepáticas y extrahepáticas condicionada por obstrucción de la vía biliar en su segmento distal, no se observó dilatación de conducto pancreático, conducto accesorio de Wirsung permeable. Páncreas, riñones y suprarrenales normales, moderada hepatomegalia, vesícula biliar con cálculos en su interior (Figuras 1 y 2).

A partir del diagnóstico de litiasis vesicular y obstrucción sospechosa del colédoco distal compatible con lesión neoplásica por la CRM y los marcadores tumorales con expresión alta, se propone su intervención quirúrgica, en la que se encontró vesícula distendida recubierta por serosa gris-violácea con zonas blanco amarillentas, opacas y granulares, pared blanquecina, engrosada e indurada con cálculos en su interior; a nivel del tercio medio inferior del colédoco se visualizó una masa de aspecto necrótico, de aproximadamente 2 cm que envolvía toda su circunferencia.

Se practicó colecistectomía más coledocoduodenostomía, dejando ligado el segmento terminal del colédoco comprometido y recogiendo muestras para estudio anatomopatológico (Figuras 3 y 4). El diagnóstico histopatológico fue adenocarcinoma bien diferenciado de vesícula biliar y adenocarcinoma de colédoco.

La evolución posoperatoria fue favorable y recibió el alta médica

a la semana de su ingreso. En los controles periódicos la ictericia se redujo progresivamente. El paciente falleció a los 5 meses de la cirugía.

## ■ Discusión

La literatura mundial sólo señala pocos casos (12) de cáncer doble de vesícula y conducto biliar, asociados principalmente con anomalías ductales del sistema pancreatobiliar.<sup>1</sup>

Gran parte de los cánceres de la vesícula biliar se desarrollan a partir de cálculos y no de pólipos. Shukla y col. informan una mayor predisposición para cáncer de vesícula biliar en pacientes con deficiencias de micronutrientes como selenio, zinc y vitamina E.<sup>2</sup> La proporción mujeres:hombres es de 3:1 y la supervivencia a 5 años es baja (2 %).

La sintomatología es silente y puede confundir con otros cuadros clínicos. La presencia de hepatomegalia dolorosa o dolor en el cuadrante superior derecho, ictericia y pérdida de peso deben hacer sospechar su presencia.<sup>3</sup> En el 75% de estos pacientes se encuentran alteraciones moderadas en las pruebas de función hepática, principalmente incremento de la bilirrubina, transaminasas (TGO/TGP) y fosfatasa alcalina.<sup>4</sup>

Las variedades histológicas identificadas con mayor frecuencia son el adenocarcinoma (80%), el carcinoma indiferenciado (10%) y el carcinoma de células escamosas (5%).<sup>5</sup>

El tratamiento puede ser curativo si el tumor se encuentra limitado a la mucosa, lo cual es poco probable al momento del diagnóstico.<sup>6</sup>

El tratamiento dependerá del estadio del tumor y el compromiso de los ganglios regionales. En general, se recomienda realizar colecistectomía con resección en cuña de lecho vesicular, vaciamiento ganglionar local o ambos.<sup>7,8</sup>

Los tumores benignos de las vías biliares extrahepáticas muy raramente condicionan obstrucción mecánica. Son frecuentes los papilomas, adenomas y cistoadenomas.

La variedad maligna más frecuente es el adenocarcinoma y está relacionado principalmente con la transformación atípica del epitelio biliar.<sup>9,10</sup> La sintomatología más frecuente se debe a la obstrucción y sepsis consecuente (colangitis), presentando ictericia, prurito y dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen. La hepatomegalia es frecuente.

La obstrucción es gradual y, por lo general, al momento de realizar el diagnóstico la neoplasia se encuentra en estadios avanzados.

Debido a que las paredes de los conductos biliares son delgadas, el compromiso de las estructuras circundantes es agresivo limitando con ello su resección.

El tratamiento en estos casos depende de la localización del tumor, si se encuentra a nivel superior de vía biliar se deberá realizar la resección en bloque del conducto extrahepático con la confluencia de los conductos intrahepáticos, incluyendo la disección completa del ligamento hepatoduodenal o incluso de hepatectomía en caso de invasión hiliar.

Si invade tercio medio, se recomienda resección en bloque del conducto biliar extrahepático, desde la bifurcación hasta la región suprapancreática, incluyendo colecistectomía y disección completa del ligamento hepatoduodenal. A nivel de tercio inferior se recomienda la pancreatoduodenectomía.<sup>11-14</sup>

La visualización por ultrasonografía de vías intrahepáticas o extrahepáticas dilatadas demanda la complementación de su estudio con CRM y colangiografía endoscópica retrógrada (ERCP), principalmente, y otros según se consideren necesarios.<sup>15-17</sup> La realización selectiva de ERCP en pacientes con historia de cáncer pancreatobiliar a partir de los 50 años aumentaría las probabilidades de encontrar lesiones sospechosas o neoplasias *in situ* potencialmente curables.

Cualquier estenosis que comprometa la permeabilidad de la vía biliar debe sospecharse maligna hasta que se demuestre lo contrario.

Actualmente, Uchida y col. realizan análisis de la bilis de la vesícula biliar mediante cateterización transpapilar endoscópica a partir del descubrimiento de la telomerasa humana inversa transcriptasa ARNm positiva en pacientes con este tipo de cáncer.<sup>18,19</sup> La valoración TNM-UICC deberá aplicarse a esta clase de tumores para elegir las mejores técnicas quirúrgicas y condicionar así un pronóstico.

La radioterapia y la quimioterapia no han mostrado beneficio alguno.<sup>20</sup> La gemcitabina ofrece nuevas expectativas pero aún no existen resultados concluyentes.<sup>21</sup>

La realización de colecistectomía y coledocoduodenostomía con ligadura del segmento terminal del colédoco comprometido sin extirparlo, marcó en nuestro paciente una alternativa efectiva por la mejoría parcial y transitoria de su padecimiento.

La mortalidad por este tipo de neoplasias continúa siendo elevada.<sup>22,23</sup>

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. Takayashiki T, Miyazaki M, Kato A, et al. Double cancer of gallbladder and bile duct associated with anomalous junction of the pancreatobiliary ductal system. *Hepatogastroenterology* 49(43):109-12, 2002.
2. Shukla VK, et al. Micronutrients, antioxidants, and carcinoma of the gallbladder. *J Surg Oncol* 84(1):31-5, 2003.
3. Daines W, et al. Gallbladder and biliary tract carcinoma: A comprehensive update, Part 2. *Oncology (Huntingt)* 18(8):1049-59, 2004.
4. Kubicka S. Cholangiocellular and gallbladder carcinoma. *Z Gastroenterol* 42(5):397-402, 2004.
5. Donahue J, Stewart A, Menck H. The National Cancer data Base report on Gallbladder, 1989-1995. *Cancer* 83:2618-28, 1998.
6. Lee RG, Emond J. Prognostic factors and management of carcinomas of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Surg Oncol Clin N Am* 6(3):639-59, 1997.
7. Dixon E, Vollmer CM, Sahajpal A, et al. Improved survival with aggressive surgical resection for gallbladder cancer: A twelve-year experience. *J Gastrointest Surg* 7(2):302-3, 2003.
8. Hatzimisios K, Zandes N, Kehagia F, et al.

Cholangiocarcinoma: when surgery reaches its limits. *HPB* 5(1):67, 2003.

9. Baig SJ. Et al. Histopathological changes in gallbladder mucosa in cholelithiasis: correlation with chemical composition of gallstones. *Trop Gastroenterol* 23(1):25-7, 2002.
10. Tannapfel A, Wittekind C. Gallbladder and bile duct carcinoma. *Biology and pathology. Internist (Berl)* 45(1):33-41, 2004.
11. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Handbook 5th Ed. Chapter 15: Gallbladder.* Lippincott-Raven 156-161, 2002.
12. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Handbook 5th Ed. Chapter 15: Extrahepatic Bile Ducts.* Lippincott-Raven 163-169, 2002.
13. Cheng JL. Et al. Endoscopic palliation of patients with biliary obstruction caused by nonresectable hilar cholangiocarcinoma: efficacy of self-expandable metallic wallstents. *Gastrointest Endosc* 56(1):33-9, 2002.
14. Polanski JA, et al. Surgical treatment for carcinoma of the gallbladder. *Mate Med Pol* 27(1):11-3, 1995.
15. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, et al. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Oncologist* 9(1):43-57, 2004.

16. Schwartz LH, et al. Gallbladder carcinoma: findings at MR imaging with MR cholangiopancreatography. *J Comput Assist Tomogr* 26(3):405-10, 2002.

17. Tekin K, Shrestha P, Imber C, et al. Gallbladder carcinoma: results of tertiary referral center. *HPB* 5(1):68, 2003.
18. Cormier J, Vauthey JN. Biliary Tract Cancer. *Current Opinion in Gastroenterology* 16:437-43, 2000.
19. Uchida N, et al. A case of gallbladder carcinoma diagnosed preoperatively by the detection of human telomerase reverse transcriptase mRNA in endoscopically obtained gallbladder bile. *Endoscopy* 35(2):185-8, 2003.
20. Smoron GL. Radiation therapy of carcinoma of gallbladder and biliary tract. *Cancer* 40(4):1422-4, 1997.
21. Tsavaris N, et al. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Invest New Drugs* 22(2):193-8, 2004.
22. Rajagopalan V, et al. Gallbladder and biliary tract carcinoma: A comprehensive update, Part 1. *Oncology (Huntingt)* 18(7):889-96, 2004.
23. Khan ZR, Neugut AI, Ahsan H, et al. Risk Factors for Biliary Tract Cancer. *Am J Gastroenterol* 94(1):149-52, 1999.